10

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PRINCIPES AZOTÉS CRISTALLISABLES DE L'ORGANISME ANIMAL

THÈSE

PRÉSENTÉE

AU CONCOURS POUR L'AGRÉGATION

(SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES)

PAR

L. PRUNIER

Pharmacien des hôpitaux,
Docteur en médecine,
Docteur ès sciences physiques.





PARIS

IMPRIMERIE ARNOUS DE RIVIÈRE
26, RUE RACINE, 26

1878

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

AVANT-PROPOS.

L'énoncé du sujet de cette thèse suffit pour en faire saisir l'étendue et la complexité en même temps que les limites.

Les produits du règne végétal sont donc écartés tout d'abord, et avec eux les composés ternaires tels que les sucres, la cholesterine, etc., et les incristallisables.

Ainsi défini et simplifié, le sujet n'en demeure pas moins vaste et complexe encore, comme tout ensemble pris dans la nature. Et si, d'une part, son importance en biologie et, par suite, son intérêt, sont chose évidente en elle-même, la manière d'aborder la question ne laisse pas que d'offrir certaines difficultés.

Au premier abord, en effet, on ne voit pas trop bien quelle théorie commune peut réunir des corps comme l'hémoglobine, cet édifice immense, où les molécules se comptent par centaines et même par milliers, et le chlorhydrate d'ammoniaque, par exemple. Tous deux cependant répondent à la définition, tous deux sont compris dans le programme.

Quelle est donc la méthode à suivre dans cette circonstance délicate? Telle est la question préliminaire qu'il faut commencer par résoudre, et ce n'est pas là, sans contredit, la moindre difficulté de notre tâche. Il nous faut, en effet, aborder un terrain à peine défriché et nous y aventurer sans guide, presque sans précédent et sans analogie, et

arriver néanmoins à établir, pour notre question, un cadre aussi naturel que possible.

Sans parler de l'ordre alphabétique, bon tout au plus s'il s'agissait d'un inventaire, ni même de celui qui consisterait à partir de la formule des corps et à procéder du simple au composé ou inversement, on pourrait encore répartir les différents produits en composés alcalins, — neutres ou acides. Tous ces moyens de classification d'ordre purement chimique ont été écartés.

Abandonnée à ses seules forces, en effet, il faut reconnaître que la chimie n'est pas en état de dominer la question dans son ensemble. Loin de là, elle connaît à peine la nature et la constitution de la majorité des composés dont il s'agit. Il lui faut donc chercher appui auprès des sciences biologiques comme l'anatomie, l'histologie, la physiologie.

L'anatomie, tout d'abord, nous conduit à envisager et à classer les principes suivant les régions et les organes où on le rencontre. Cet ordre, en quelque sorte topographique, est déjà de beaucoup supérieur aux précédents.

Il n'échappe pas toutefois, à cette objection, que beaucoup de corps se rencontrent à la fois dans plusieurs organes ou appareils.

Voyons donc si les efforts combinés de l'histologie et de la physiologie ne nous offriront pas un point de vue plus élevé encore et par suite une classification meilleure.

Que nous enseignent, à cet égard, les sciences biologiques dont nous avons parlé? Elles nous montrent que la substance azotée, ou plus exactement les matières dites albuminoïdes des différents milieux de l'organisme, ne cristallisent pas au moment où ils concourent à la fonc-

tion vitale, mais qu'ils se dédoublent subséquemment en corps azotés de plus en plus simples, de plus en plus voisins de la nature minérale. Et chemin faisant, aux différents échelons de ces décompositions successives, on voit apparaître de nouvelles séries de composés organiques, azotés ou non, amorphes ou cristallisables.

Cette vue d'ensemble, déduite de l'observation générale, nous a paru d'ailleurs méthodique et suffisamment rapprochée de la nature pour nous conduire aussi près que possible de la vérité. C'est à elle que nous nous sommes arrêté.

Elle indique tout d'abord que c'est par le côté le plus complexe que nous devons aborder notre sujet. Par analyse et non par synthèse. Manière de procéder tout à fait conforme à l'état de nos connaissances en chimie biologique, où la synthèse ne se rencontre que de loin en loin et par exception. Et nous verrons en outre que la division tirée des considérations précédentes ne contrarie nullement les notions d'ordre chimique.

On voit dès maintenant comment nous sommes conduits à nous occuper en premier lieu de la substance protéique.

Et d'abord les principes albuminoïdes peuvent-ils cristalliser? Bien des travaux dus à des savants, tels que Valenciennes, Trécul, Hartig, etc., ont été publiés sur ce sujet sans que la question fut tranchée.

Il est un cas cependant où l'on peut répondre affirmativement, c'est celui de l'hémoglobine, substance dont la complication est supérieure à celle de l'albumine elle-même.

Notre exposé commencera donc par ce corps si remar-

quable à tous égards, et à peine sorti du fonctionnement physiologique, puisque la simple action du froid suffit pour séparer l'hémoglobine du stroma des globules. Notre premier chapitre lui sera consacré ainsi qu'à ses dérivés.

C'est en effet un type à part, et en même temps la source des matières colorantes les plus importantes de l'économie.

Notre premier chapitre est donc tiré du sang. La substance nerveuse nous fournira le second. Montrons d'abord les analogies.

A côté de l'hémoglobine et présentant un dédoublement tout semblable, on trouve le *protagon* (Vitelline de Hoppe-Seyler) qui cristallise peut-être, et et en tout cas se résout en albuminoïde et lécithine. Cette deruière nettement cristallisée, constitue un nouveau type, et comme il y en a plusieurs, nous consacronsle chapitre II aux *Lécithines*.

Ces substances, bien que plus simples que l'hémoglobine, ne laissent pas que d'offrir cependant un degré de complexité considérable, puisqu'une seule molécule de produit nous montre la glycérine, l'acide phosphorique et les acides des corps gras, unis à cet ammonium déjà si complexe par lui-même qui a nom la *névrine*. C'est donc là encore une molécule considérable et compliquée. Sa charpente toutefois est déjà mieux connue, à ce point même que la synthèse en est à moitié faite, puisque M. Wurtz a réalisé la synthèse et la névrine.

Par les différences profondes qui séparent l'hemoglobine des lécithines, on voit que nous ne cherchons pas à maintenir quand même une unité factice. — Et sans sortir de la vérité, on pourrait dire que notre sujet en embrasse plusieurs autres, parfaitement distincts, et jouissant chacun de

leur individualité propre, quoique réunis à l'origine par le lien physiologique dont nous avons parlé.

Mais poursuivons notre route.

Les combinaisons de la substance albuminoïde nous ont donc fourni nos deux premiers chapitres, mais nous ne l'avons pas encore envisagée en elle-même.

Cet examen ou plutôt l'étude des dédoublements de ce principe important sera l'objet du Chapitre III.

Le cadre de ce troisième chapitre nous le tirerons donc des récents travauxde M. Schutzenberger, grâce auxquels on peut réunir dans des considérations d'ensemble la presque totalité des composés amidés, uréides ou amides proprement dits, et l'on verra que nous avons été amené à envisager les choses sous un jour nouveau. De toutes manières, ce troisième Chapitre est le plus important.

Il restera bien-entendu quelques substances dont les origines, la nature ou les relations sont peu connues, et sur lesquelles il serait au moins prématuré de se prononcer quant à présent. Réunies aux sels minéraux, ces substances formeront le chapitre IV.

Tel est le principe d'après lequel notre sujet se trouve distribué en quatre chapitres.

Le cadre général ainsi arrêté, et l'autonomie de chaque chapitre ainsi établie, un préambule dira pour chacun d'eux les raisons qui ont déterminé le rang dans lequel viendront se classer les différentes substances destinées à y prendre place.

A cet égard le préambule du Chapitre III mérite une mention spéciale. Et ce n'est pas seulement au point de vue de a méthode. Il contient en effet des résultats inédits, des

aperçus nouveaux, empruntés aux leçons professées au Collége de France par M. Schutzenbergér. Ces résultats, j'en suis convaincu, paraîtront dignes d'intérêt aux personnes qui s'occupent des sciences biologiques.

Ayant cherché surtout, comme on le voit par ce qui précède, à me tenir à la hauteur de mon sujet, sans être traîné à sa remorque, il paraîtra j'espère tout naturel que j'évite de faire la monographie de chacun des composés qui figurent sur la liste. Mon intention est d'insister, dans chaque groupe, sur les principaux types seulement, auxquels se rattachent tous les autres ; me bornant pour le reste à indiquer leur formule, leur origine et leurs principales relations avec les sources bibliographiques.

Disons enfin à ce propos qu'en dehors des publications de M. Schutzenberger et des travaux parus dans les différents recueils, j'ai tiré un précieux secours de l'ouvrage de M. A. Gautier sur la Chimie physiologique ; de celui de M. le professeur Robin sur les Humeurs ; enfin et surtout du traité déjà ancien de Robin et Verdeil, qui m'a servi, notamment dans bien des cas, pour restituer à qui de droit des découvertes attribuées à d'autres, ou passées sous silence dans les ouvrages d'origine étrangère et qu'il est inutile de désigner plus explicitement.

CHAPITRE PREMIER.

DE L'HÉMOGLOBINE ET DES MATIÈRES COLORANTES CRISTALLISÉES QUI S'Y RATTACHENT.

Conformément aux indications physiologiques exposées ci-dessus nous abordons l'étude de notre sujet par son côté le plus complexe.

A cet égard l'hémoglobine cristallisée ne laisse rien à désirer. Son dédoublement, parfaitement net d'ailleurs, nous la montre composée d'une nature colorante déjà très-complexe, l'hématine (1) $C^{136}H^{70}Az^{8}Fe^{4}O^{20}$ (Hoppe-Seyler); cette hématine, incristallisable, s'unit avec environ dix-neuf parties en poids d'albumines, sans doute diverses, pour prendre la forme cristalline de l'hémoglobine.

Quand on pense à la formule élevée déjà de l'hématine, à celle plus élevée encore de l'albumine $C^{480}H^{392}Az^{65}O^{150}S^{6}$ (Schutzenberger), l'imagination hésite, — pourtant l'expérience est là.

(1) Ce terme a prévalu, et cela est regrettable sur celui d'*hématosine* donné à la même substance par M. Chevreul, qui a d'ailleurs désigné en 1811 par la dénomination d'*hématine* une matière colorante toute différente tirée du bois de campêche. De là des confusions inévitables. (Ch. Robin. — *Traité des humeurs*. — Paris, 1867, p. 178).

Si l'on veut donner une expression chiffrée, une formule à cet édifice moléculaire immense, quoique défini par ses propriétés physiques, on peut citer celle que propose Preyer $C^{1200}H^{960}Az^{154}Fe^{2}S^{6}O^{358}$. Encore faudrait-il la doubler, si l'on veut y admettre la présence d'une molécule d'hématine, laquelle contient déjà Fe^{4}.

Après l'histoire de l'hémoglobine et de ses différentes combinaisons, nous plaçons dans le même chapitre les matières colorantes cristallisées et azotées qui en procèdent en ligne directe, ou qu'on y a rattachés avec plus ou moins de certitude.

C'est ainsi que nous dirons quelques mots de l'hémine ou chlorhydrate d'hématine et de l'hématine elle-même.

Cette dernière substance nous conduira à l'hématoïdine (Robin) puis à la bilirubine et à la biliverdine (Maly).

Enfin, après l'hydrobilirubine ou urobiline nous arrivons aux matières colorantes urinaires à l'indigotine et à l'indol notamment, que l'on trouve d'autre part dans le tube intestinal et dans les excréments. On peut donc les faire dériver des matières albuminoïdes ce qui les rattache encore, bien que d'une manière différente, à l'hématocristalline ou oxyhémoglobine.

§ 1. — **Hémoglobine.** — Syn. : Cristaux du sang. — Hématoglobine. — Hématoglobuline. — Hématocristalline. — Cruorine. — Oxyhémoglobine (Hoppe-Seyler).

L'hémoglobine est la substance colorante des globules sanguins, lesquels sont constitués par un stroma protéique incolore servant de substraum à la matière colorante

(Rollett). — On la rencontre en outre en dissolution dans les muscles des mammifères et dans ceux de quelques invertébrés tels que le lombric terrestre.

Berzélius le premier fit remarquer qu'il ne faut pas confondre la matière colorante obtenue au moyen des acides avec celle qui existe dans les globules du sang qu'il désigna sous le nom d'hématoglobuline.

C'est Denis (1), dont les travaux sur le sang sont si justement célèbres, qui indiqua la première méthode (basée sur l'emploi de la solution de sel marin au dixième) pour séparer du stroma la matière colorante.

Il se proposait plus particulièrement d'isoler le stroma.

Depuis lors, cette méthode modifiée comme on verra par Hoppe-Seyler, a permis à ce dernier auteur d'obtenir commodément l'hémoglobine cristallisée, ou oxyhémoglobine, comme il la désigne dans ses derniers travaux.

Et comme c'est à lui que la science est redevable des principaux traits de l'histoire de l'hémoglobine, nous désignerons avec lui le produit cristallisé par le terme d'*oxyhémoglobine,* l'hémoglobine devenant alors ce que beaucoup d'auteurs appellent hémoglobine réduite.

Ce caractère de cristallisation vivement a frappé les premiers observateurs qui ont d'abord désigné la nouvelle substance sous le nom de *cristaux du sang*. Leydig le premier (2), en 1849, mit hors de doute la présence de cristaux dans le sang de rate observé au microscope. Funke (3), en 1851, les retrouva dans le sang de la veine

(1) Denis. — *Mémoire sur le sang*. Paris, 1859.
(2) Leydig. — *Zeitschrifft für wiss : Zoologie*, t. I, p. 116, 1849.
(3) Funke. — *Zeitschrifft für rat : Med. N. F.*, t. I, p. 172.

splénique; Parkers, Meckel, en 1852, publièrent des observations analogues.

Kunde fit voir que ces cristaux pouvaient être obtenus au moyen du sang de différents animaux. Il fit même la distinction de la forme cristalline, suivant que le sang provient du cochon d'inde, ou de l'écureuil par exemple.

Lehmann isola le nouveau corps et l'observa directement en dehors du microscope, mais il le regardait comme formé d'une matière albuminoïde souillée par la matière colorante du sang qu'il s'efforça dès lors d'en séparer sans pouvoir y parvenir. Ce point de vue erroné a été rectifié en 1862 par Hoppe-Seyler (1).

Le sang humain, celui du bœuf, du mouton, du porc fournissent peu d'oxyhémoglobine cristallisée; cette substance si importante existe en effet à l'état amorphe aussi bien qu'à l'état cristallisé, et les eaux mères qui ont fourni les cristaux retiennent toujours des quantités variables d'oxyhémoglobine amorphe (2) qu'on en peut séparer au moyen de l'alcool concentré.

Préparation. — Pour obtenir les cristaux d'oxyhémoglobine au moyen du sang d'écureuil, de rat, de cochon d'Inde ou de chien, qui la fournissent en abondance, voici comment il convient d'opérer d'après Hoppe-Seyler.

On commence par isoler les globules du serum en battant le sang frais au moyen d'une plume d'oie, ou d'une baleine pendant dix minutes environ. On passe à travers une toile de crin qui arrête la fibrine et l'on ajoute au liquide environ

(1) Hoppe-Seyler. — *Wirchow's Arch.*: t. XXIII, p. 446.
(2) Hoppe-Seyler. — *Medicin. Unters.* t. 1, p. 169.

dix fois son volume d'une liqueur formée de neuf parties d'eau distillée, et d'une partie de solution saturée de sel marin.

Le mélange, placé dans des vases à précipiter, est refroidi et maintenu aux environs de 0° et mieux un peu au-dessous (la préparation réussit surtout en hiver). Les globules se déposent, on enlève la liqueur surnageante, et on répète au besoin l'opération de manière à se débarrasser totalement du serum.

Les globules sont ensuite délayés dans un peu d'eau, puis on ajoute un volume égal d'éther en agitant. La liqueur prend une teinte rouge foncée, on filtre, on refroidit à 0°, on ajoute un quart d'alcool et on laisse cristalliser à la température de — 10° à peu près, pendant plutieurs jours. Avec le sang d'oiseau, il faut ajouter au liquide environ le quart de son volume d'alcool et maintenir à — 10° jusqu'à ce que la liqueur se prenne en masse.

L'air intervient par son oxygène pour favoriser la cristallisation. La lumière paraît y aider aussi (Lehmann).

On purifie en reprenant les cristaux par de l'eau à + 30° en quantité insuffisante pour tout dissoudre. On refroidit à 0°, on étend la liqueur de son volume d'alcool, et en 48 heures environ, on obtient une cristallisation qu'il suffit de laver à 0°, avec de l'eau alcoolisée au quart pour obtenir définitivement l'oxyhémoglobine à l'état pur, après dessiccation convenable à la température de 0°, et mieux au-dessous, car l'oxyhémoglobine humide s'altère rapidement au-dessus de 0°. On voit dès lors pourquoi l'opération ne réussit guère que pendant les froids de l'hiver.

Nous avons rapporté la préparation de Hoppe-Seyler qui

paraît la meilleure de toutes ; avant de quitter ce sujet nous dirons que plusieurs autres méthodes ont été proposées par différents auteurs.

C'est ainsi que Rollett, dans son expérience partout citée à cause de la facilité avec laquelle elle fait voir le stroma des globules (expérience postérieure de beaucoup aux travaux de Denis), donne aussi un mode de préparation de l'oxyhémoglobine.

Bœttcher empoisonne l'animal en expérience au moyen du chloroforme, puis dans les veines mêmes il injecte un courant d'eau aussi froide que possible. On extrait le sang du cœur et des vaisseaux, puis on refroidit, en ajoutant un volume d'alcool. Le liquide finit par donner une masse cristalline (1).

Kühne (2) se sert des acides taurocholique et glycocholique agissant sur les globules sanguins. Il ajoute ensuite de l'acide acétique étendu de neuf volumes d'alcool et obtient finalemeut des cristaux qu'il lave à l'alcool faible et à l'eau glacée.

Enfin Preyer (3) fait un caillot sanguin qu'il traite par déplacement à l'eau distillée et précipite par l'alcool qui fait cristalliser le produit.

Propriétés. — L'oxyhémoglobine pure se présente sous la forme d'une poudre cristalline d'un rouge brique. Desséchée à 0°, puis portée dans le vide, elle abandonne environ 168 centimètres cubes d'oxygène, ramené à 0° et à 760 millimètres de pression, pour 100 grammes de sub-

(1) *Forstchritte der Thier-Chemie*, p. 58, 1871.
(2) Même recueil, p. 59, 1871.
(3) Même recueil, p. 61, 1871.

stance. Dans cet état elle cristallise plus difficilement, attendu qu'elle est formée surtout d'hémoglobine (1).

L'oxyhémoglobine en présence de l'eau en petite quantité, se décompose très-rapidement. Bien desséchée à 0° ou au-dessous, on peut la porter à + 100° sans l'altérer. Mais il est impossible de la dessécher même à + 15°, sans que la liqueur devienne acide, en même temps que la couleur rouge passe au brun.

Dans ces conditions l'oxyhémoglobine se dédouble en hématine (qui donne la couleur brune) et une ou plusieurs albumines particulières, incolores.

Au contraire les solutions très-étendues d'oxyhémoglobine paraissent beaucoup plus stables.

Les cristaux d'oxyhémoglobine de provenances diverses sont aussi diversement solubles dans l'eau. Par ordre de solubilité décroissante on peut mettre l'oxyhémoglobine du bœuf, celle de l'homme, du cheval, du chien, du chat, du cochon d'Inde, cette dernière peu soluble.

Les solutions présentent fréquemment la sursaturation.

L'alcool dissout une faible proportion d'oxyhémoglobine et la solution est même assez stable à basse température.

Le carbonate de potasse précipite l'oxyhémoglobine de ses solutions aqueuses sans l'altérer, pourvu que la température soit basse ; dilué, il semble donner de la stabilité aux solutions. Tous les autres alcalis, et surtout les acides, effectuent le dédoublement en hématine et albumine avec d'au-

(1) A ce propos nous rappelons que les dosages d'oxygène fixé sur l'hémoglobine varient avec les observateurs. Les chiffres de MM. Lchutzenberger et Risler diffèrent sensiblement de ceux de Hoppe-Seyler.

tant plus de rapidité que les solutions sont plus concentrées et la température plus élevée.

Nous parlerons plus loin de ce dédoublement important et de l'hématine qui emporte avec elle tout le fer contenu dans l'oxyhémoglobine. Quant à la matière albuminoïde qui prend naissance dans ces circonstances, sa quantité est considérable puisqu'elle représente les 95 centièmes en poids de l'oxyhémoglobine, qui apparait dès lors comme un corps de complication supérieure à celle de l'albumine proprement dite.

Il se forme de plus, en petite quantité des acides parmi lesquels Hoppe-Seyler a signalé les acides formique et butyrique.

Ce dédoublement remarquable constitue l'un des traits les plus saillants de l'histoire de l'oxyhémoglobine. Quant à son rôle et à sa fonction chimique, son action sur les alcalis, notamment sa stabilité relative dans les solutions alcalines étendues où elle cesse d'être précipitable par l'alcool, ont fait admettre qu'elle joue le rôle d'un acide faible.

Cette matière, voisine à beaucoup d'égards des albuminoïdes, s'en distingue cependant, d'abord par la présence du fer et par sa forme cristalline qui lui constituent une individualité toute spéciale. En outre ses solutions ne précipitent, ni par l'acétate de plomb, ni par le nitrate d'argent, ni par le sublimé.

En présence de la quinine ou de ses sels, tels que l'acétate, le chlorhydrate, etc.; l'oxydation de l'oxyhémoglobine en solution, et la formation de l'ozone (qu'on observe normalement au moyen de la teinture de gayac ou de l'iodure

de potassium ioduré) est ralentie (Binz (1) et Muller), ou accélérée d'après Schaer (2). En tout cas la putréfaction semble ralentie sinon supprimée (Binz).

Les agents réducteurs énergiques (acide sulfhydrique, hydrogène arsenié, sulfhydrate d'ammoniaque, tartrate ferreux, etc.,) font passer l'oxyhémoglobine à l'état d'hémoglobine (souvent aussi désignée sous le nom d'hémoglobine réduite, par les auteurs, qui donnent au produit cristallisé le nom d'hémoglobine). Tout dernièrement Hoppe-Seyler a fait voir que l'oxyhémoglobine résiste beaucoup moins bien que l'hémoglobine à l'action de différents ferments, (nos tamment ceux du pancréas). Cette dernière est inattaquée (3).

En prolongeant l'expérience il a obtenu de l'indol, mai cette formation doit être attribuée à une décomposition préalable de la molécule.

On sait en effet que l'indol se rencontre dans le tube digestif comme produit de dédoublement des substances protéiques.

L'oxyhémoglobine a été analysée par C. Schmidt et Hoppe-Seyler, qui ont obtenu séparément des chiffres concordants, mais qui s'éloignent de ceux indiqués par Lehmann. Ce dernier, selon toute vraisemblance, a opéré sur un produit impur.

Voici les nombres de Hoppe-Seyler. — La proportion d'eau se rapporte aux cristaux séchés dans le vide.

(1) Binz. — *Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie*, 1871, p. 72.

(2) Schaer. — *Bull. Soc. Chim.*, juin 1875, p. 517.

(3) Hoppe-Seyler. — *Zeitsch. für Physiol. Chem.*, 1877, p. 121.

	Eau de cristallisation.	C	H	Az	O	S	Fe	P^2O^5
Cristaux du chien. .	3, 4 p. 100	53,84	7,32	16,17	21,83	0,39	0,43	—
— de l'oie. .	7 —	54,26	7,10	16,21	20,69	0,54	0,43	0,77
— du cochon d'Inde.	6 —	54,12	7,36	16,78	20,68	0,58	0,48	—
Cristaux de l'écureuil.	9 —	54,09	7,39	16,09	21,41	0,40	0,59	—

Ces chiffres sont des moyennes de plusieurs dosages. On voit que l'oxyhémoglobine de l'oie contient du phosphore et que celle du cochon d'Inde renferme un peu plus d'azote.

Forme cristalline. — Les cristaux d'oxyhémoglobine sont généralement très-petits, leurs dimensions dépassent rarement trois millimètres. Ils présentent des apparences très-variables suivant l'animal qui les a fournis. Ceux du dindon sont en gros cubes rarement modifiés par des facettes octaédriques. Ceux du cochon d'Inde sont des tétraèdres irréguliers, de même que ceux du rat et de la souris. L'écureuil les abandonne sous l'apparence très-remarquable, de prismes à six pans. La forme de ceux du lapin, du chat, du chien et même des poissons, se rapproche beaucoup de celle des cristaux fournis par le sang humain (1). On avait primitivement admis cinq formes cristallines distinctes pour l'oxyhémoglobine. Il résulte des déterminations de Preyer (2), qu'on peut les faire rentrer toutes dans les deux systèmes orthorhombique et rhomboédrique.

Les cristaux d'oxyhémoglobine sont tous dichroïques et biréfringents. Les faces hexagonales de l'oxyhémoglobine d'écureuil sont perpendiculaires à l'axe optique. Un cristal de cette nature en effet, placé entre deux nicols croisés, ou

(1) *Wirchow's archiv,*, t. XXIX, p. 233 et 597.
(2) Preyer. — *Jahresb. für Thierchemie*, 1871, p. 63.

entre deux tourmalines, n'empêchera pas l'extinction, quelle que soit l'orientation qu'on lui donne, tandis que la même expérience exécutée sur un système de faces parallèles, autre que les faces hexagonales, fournit les maximum et minimum de lumière caractéristiques de la double réfraction.

Sous l'influence des solutions acides ou alcalines étendues les cristaux d'oxyhémoglobine se gonflent sans se déformer complétement (1).

L'oxyhémoglobine et ses dérivés offrent, au point de vue optique, un intérêt tout spécial particulièrement au point de vue physiologique et pathologique.

Mais alors ce n'est plus la substance cristallisée dont il s'agit, mais bien de la solution aqueuse examinée au spectroscope. Entrons dans quelques détails à ce sujet.

Propriétés optiques des solutions d'oxyhémoglobine.

C'est par l'étude spectroscopique des solutions d'hémoglobine que Hoppe-Seyler est arrivé d'abord à établir sa nature en tant qu'espèce chimique pure et définie. Puis cette étude lui a successivement fourni les caractéristiques spectrales des différentes combinaisons d'hémoglobine, en même temps qu'elle lui a montré que les variétés d'oxyhémoglobine tirées des différentes espèces de sang ne sont au fond qu'une seule et même substance. L'oxyhémoglobine en solution concentrée absorbe les différentes couleurs du spectre quand l'épaisseur est suffisante. Le rouge sombre traverse seul faiblement.

(1) Radlkofer. — *Cristaux protéiques dans le règne animal et le règne végétal.* Leipzig, 1859.

En diluant la liqueur, on voit successivement s'éclairer le rouge, puis la portion comprise entre les raies C et D de Frauenhofer, puis apparaît entre D et E une bande de lumière jaune verdâtre comprise entre deux bandes d'absorption situées l'une au delà de D, l'autre en deça de E. Ces deux bandes d'absorption ne disparaissent jamais complétement, alors même que par dilution on amène la teneur en oxyhémoglobine à 0,33 p. 100 et même au-dessous. Le reste du spectre présentant l'apparence normale.

L'action des agents réducteurs et même un courant de gaz inerte, tel que l'hydrogène, modifient profondément ces caractères.

L'hémoglobine privée d'oxygène ou hémoglobine réduite, qui prend naissance alors, a pour caractère spectroscopique non plus deux bandes d'absorption séparées par une bande lumineuse, mais bien une bande unique, plus large et dont la place est précisément comprise entre les deux bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine qui paraissent se confondre en une seule.

Ces caractères acquièrent un degré de précision tel que l'inspection seule du spectre d'une solution ou même du sang, observé directement à travers les tissus suffisamment minces, indiquent à l'instant même si l'on se trouve en présence de l'oxyhémoglobine ou de l'hémoglobine réduite.

Hoppe-Seyler a publié un grand nombre d'observations sur ce sujet si intéressant pour la physiologie de l'hématose. On trouvera ci-dessous quelques résultats comparatifs indiquant les différences optiques de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine réduite, pour des concentrations variant de $\frac{1}{40}$ à $\frac{1}{500}$ environ, d'après Hoppe-Seyler.

Nous rappelons seulement que le n° 80 correspond à la raie D, le n° 105 à la raie E et le n° 130 à la raie F, de Frauenhofer.

Richesse p. 100 centimètres cubes de solution d'hémoglobine	Hémoglobine réduite.	Oxyhémoglobine.
2,65	Rouge très-foncé entre les nos 58-66. Obscur partout ailleurs.	Peu obscurci jusque vers le n° 70. Plus foncé entre 70 et 74. Obscurci à partir de 74.
1,75	Rouge transparent de 58-67. Obscur pour le reste.	Clair jusqu'en 73. Obscurci de 73 à 76. Obscur à partir de 76.
1,31	Peu obscurci de 58-68. Plus obscurci au commencement du spectre jusqu'au 58. Obscurci de 68 à 73. Obscur à partir de 73.	Clair jusqu'en 75. Obscurci jusqu'en 77. Obscur à partir de 77.
0,875	Peu obscurci jusqu'en 72. Obscur à partir de 74. Faible éclat vert et bleu entre 120 et 140.	Clair jusqu'en 76. Obscur à partir de 77. Faible éclat vert entre 110 et 120. Obscur pour le reste.
0,66	Peu obscurci près de 72. Plus foncé de 72 à 74. Vert et bleu transparent de 115 à 140.	Clair jusqu'en 77. Obscur à partir de 78. Transparent do 108 à 117. Obscur pour le reste.
0,438	Peu obscurci jusqu'en 75. Obscur de 75 à 100. Vert plus bleu foncé de 100 à 145. Obscur à partir de 150.	Clair jusqu'en 78. De 78 à 105 raie obscure avec vert visible entre 86 et 92. Clair de 105 à 130. Noir après 140.
0,33	Clair jusqu'à 73. Obscurci de 73 à 78. Noir de 78 à 95. Clair de 100 à 145. Noir après 150.	Presque tout le spectre est clair jusqu'à 140. On voit des raies obscures de 78 à 85 et de 92 à 104. Le reste clair jusqu'à 140.

Combinaisons de l'hémoglobine avec les corps gazeux.

Dans la description qui précède nous avons eu presque exclusivement en vue la combinaison cristallisable oxygénée ou oxyhémoglobine, nous avons dit que les agents réducteurs la ramènent à l'état d'hémoglobine, très-soluble, incristallisable et dont le dédoublement est différent.

Cette hémoglobine, qu'une addition d'oxygène rend cristallisable, peut fixer différents gaz à la place d'oxygène.

MM. Bistrow et Liebreich ont obtenu avec l'acétylène une *hémoglobine acétylénique*.

On peut avoir une combinaison semblable au moyen de l'acide cyanhydrique.

Le protoxyde d'azote ou le bioxyde d'azote ont donné à M. Hermann (1) une *hémoglobine oxyazotique*.

Enfin et surtout l'oxyde de carbone forme l'*hémoglobine oxycarbonique* (2), composé important dont nous dirons quelques mots en particulier.

L'ensemble de ces combinaisons avec les gaz précités offre un caractère commun qu'il importe de signaler, il a été observé par Hoppe-Seyler.

Les combinaisons avec l'oxygène, l'oxyde de carbone, le protoxyde d'azote sont cristallisées, isomorphes, et pour passer de l'une à l'autre les différents gaz se substituent molécule à molécule.

L'ordre de stabilité pour les trois plus importantes est celui-ci : l'oxyhémoglobine est décomposée par l'oxyde de carbone pour donner naissance à l'hémoglobine oxycarbonique, dans laquelle le bioxyde d'azote à son tour déplace l'oxyde de carbone pour former l'hémoglobine oxyazotique.

Tous ces dérivés de l'hémoglobine ont chacun leurs caractères spectroscopiques, mais nous ne pouvons entrer dans tous ces détails.

Disons seulement les principales particularités relatives à l'action de l'oxyde de carbone.

L'hémoglobine oxycarbonique se distinque de l'oxyhémoglobine d'abord par la teinte bleuâtre de ses cristaux, ils sont

(1) L. Hermann. *Arch. anat. phys.*, 1865, p. 469.
(2) Hoppe-Seyler. — *Wirchow's arch.*, t. XXIX, 1863.

aussi moins altérables et plus volumineux. La solution d'hémoglobine oxycarbonique offre également des teintes bleuâtres qu'on ne rencontre pas dans celles de l'oxyhémoglobine. Dans le vide, elle retient énergiquement l'oxyde de carbone qu'elle contient, elle n'en perd dans ces conditions qu'un dixième à peine (Claude Bernard, Meyer, Dybkowski).

L'oxygène en excès décompose la combinaison oxycarbonique, mais si l'on a soin de la renfermer dans un vase scellé cette combinaison peut résister plusieurs années sans altération. Quand on fait passer un courant d'oxyde de carbone dans du sang rutilant, ce dernier prend une teinte sensiblement différente. Si c'est une solution d'hémoglobine, elle devient d'un bleu noirâtre (1).

La combinaison oxycarbonée des globules qui les rend totalement impropres à l'hématose, et, comme l'avait dit Claude Bernard dans le principe, les élimine en quelque sorte du champ physiologique de la respiration (action qu'il a rapprochée avec beaucoup de raison, au point de vue des résultats, d'une hémorrhagie par exemple), la combinaison oxycarbonée se détruit sous l'influence de l'oxygène ou de l'air en abondance, pour céder la place à l'hémoglobine normale. Tel est le principe des faits nombreux et intéressants et de la méthode expérimentale basée sur l'étude spec-

(1) L'action de l'oxyde de carbone sur les globules et sur le sang a été découverte en 1855 par Claude Bernard (*Leçons sur les effets des substances toxiques*, Paris, 1877), dernièrement l'illustre physiologiste avait repris ses expériences à propos de l'asphyxie et notamment au sujet de l'élimination de l'oxyde de carbone sous l'influence de l'oxygène de l'air. Voyez aussi : *Leçons sur les anesthésiques et l'asphyxie*, p. 450 et suivantes. Paris, 1875.

troscopique du sang qui ont constitué l'un des derniers travaux du grand savant que la science vient de perdre.

L'hémoglobine oxycarbonique présente, comme l'oxyhémoglobine, un système de raies d'absorption, et même au premier abord les deux systèmes sont extrêmement semblables l'un à l'autre. Deux bandes d'absorption existent entre les raies D et E, avec une place et avec une apparence semblables. Toutefois on finit par découvrir que l'hémoglobine oxycarbonique laisse mieux passer la lumière bleue. Enfin les deux bandes d'absorption mentionnées plus haut sont un peu moins rapprochées de la raie D. De plus, le rouge extrême du spectre passe en plus grande quantité que pour l'oxyhémoglobine. La couleur du sang oxycarbonée et de l'héglobine oxycarbonée trouve son explication dans les observations précédentes.

Mais il est un caractère tranché qui permet de reconnaître immédiatement au spectroscope si une solution d'hémoglobine contient des traces d'oxyde de carbone. Nous savons en effet que sous l'influence des agents réducteurs les deux raies d'absorption de l'oxyhémoglobine semblent se réunir et se confondre en une raie unique, mais plus large qui caractérise l'hémoglobine réduite. L'hémoglobine oxycarbonique ne présente pas ce phénomène. Les agents réducteurs sont sans action, du moins immédiatement, en sorte qu'il suffit d'extraire une goutte de sang, de l'oreille par exemple, d'un lapin ou de tout autre animal mis en expérience, de soumettre ensuite ce sang à l'action des réducteurs, puis de l'observer au spectroscope pour savoir si l'air respiré contenait des traces d'oxyde de carbone. L'animal devient ainsi le réactif le plus sensible et le plus commode pour recon-

naître la présence de ce gaz délétère dans une atmosphère quelconque (Claude Bernard).

Dédoublement de l'hémoglobine.

L'hémoglobine privée d'oxygène fournit, sous l'influence des acides ou des alcalis, une substance pourpre désignée par Hoppe-Seyler sous le nom d'*hémochromogène* $C^{68}H^{36}Az^{4}Fe^{2}O^{10}$ (?).

Ce dédoublement de l'hémoglobine est donc distinct de de celui de l'oxyhémoglobine qui donne naissance à de l'hématine.

Toutefois l'hémochromogène, en présence de l'oxygène, passe peu à peu à l'état d'hématine en doublant sa molécule et fixant de l'oxygène $2(C^{68}H^{36}Az^{4}Fe^{2}O^{10} + O^{2} - H^{2}O^{2} = C^{136}H^{70}Az^{8}Fe^{4}O^{20}$ en même temps qu'il y a élimination d'une molécule d'eau.

L'hémochromogène, stable en solution alcaline étendue, cède son fer aux acides faibles, pour donner naissance à l'*hématoporphyrine,* produit inaltérable à l'air (1) qui a, comme l'hématine, son système de raies d'absorption caractéristique.

Cette étude des déboublements comparés de l'oxyhémoglobine conduit Hoppe-Seyler à conclure que l'hémochromogène est la cause de la résistance de l'hémoglobine aux différents ferments. La combinaison de l'hémochromogène avec les matières albuminoïdes (hémoglobine) en fait un système relativement stable, tandis que la présence de l'oxygène dans l'oxyhémoglobine laisse comme un point d'at-

(1) Preyer a décrit sous le nom d'*hématoïne* une substance dérivée de l'hématine qui paraît identique avec l'hématoporphyrine de Hoppe-Seyler (*Fortschritte der Thier-Chemie*, p. 80, 1871.

taque ouvert à l'action des ferments (1). L'hémoglobine oxycarbonique, au contraire, demeure inaltérée dans les mêmes circonstances.

En même temps Hoppe-Seyler signale les propriétés optiques de l'hémoglobine comme agent de recherche de l'oxygène dans les différents liquides de l'économie.

Il propose à cet égard un appareil spécial (2). Et sa méthode lui a permis déjà de constater la présence de l'oxygène dans la salive, son absence dans la bile et dans l'urine.

En augmentant la pression, on augmente en même temps beaucoup la sensibilité du procédé.

Disons enfin que dans le dédoublement en présence de l'ozone, ou même spontané, de l'oxyhémoglobine en hématine et albumine de nature complexe, on rencontre un composé intermédiaire, encore mal défini, la *méthémoglobine* (?) de Hoppe-Seyler qui la distingue de l'oxyhémoglobine par quelques particularités optiques du spectre d'absorption.

Le même auteur admet encore l'existence d'un *hémoglobine insoluble* que l'on rencontre dans tous les kystes strumeux anciens remplis de sang. C'est une poudre rouge brique, en globules arrondis, retenant une notable proportion de sel calcaire.

L'alimentation paraît avoir de l'influence sur la quantité relative de l'hémoglobine dans le sang. C'est ainsi que Subbotin admet qu'elle augmente sensiblement sous l'influence d'une nourriture fortement azotée.

Hémine : $C^{136}H^{70}Az^{8}Fe^{4}O^{20}+2HCl$ (Hoppe-Seyler). — Une

(1) Hoppe-Seyler. — *Zeitschrift für Physiol. chem.*, t. I, p. 121, 1877.
(2) Hoppe-Seyler. — *Loc. cit.*

solution d'oxyhémoglobine dans l'acide acétique, additionnée d'une trace de chlorure de sodium finit par abandonner un dépôt cristallin de chlorhydrate d'hématine, ainsi que l'a montré Hoppe-Seyler, qui a fait voir en même temps que cette matière cristalline est identique avec l'*hémine* obtenue par Teichmann en traitant à chaud le sang par l'acide acétique cristallisable (1), et étudiée ensuite par Lehmann et Rollett.

Le chlorhydrate d'hématine a servi d'abord à Hoppe-Seyler à préparer l'hématine pure au moyen de l'ammoniaque. Ce composé est en paillettes rhomboédriques d'un bleu noirâtre présentant l'éclat métallique.

Il contient 5,29 p. 100 de chlore.

M. Cazeneuve est arrivé à combiner directement l'hématine avec l'acide chlorhydrique. Il a indiqué deux procédés dont l'un, très-simple, au moyen de l'alcool auquel on ajoute une trace d'acide chlorhydrique, donne par refroidissement des cristaux en fer de lance de chlorhydrate d'hématine. Le même auteur est parvenu à préparer aussi le bromhydrate et l'iodhydrate cristallisés (2).

Hématine : $C^{136}H^{70}Az^{8}Fe^{4}O^{20}$. — Il paraît tout probable que c'est l'*hématosine* de Chevreul et de Le Canu (3). Comme on l'a vu plus haut, c'est un produit de dédoublement de l'oxhémoglobine, ou encore le dérivé de l'hémochromogène par oxydation. Dans les deux cas elle entraîne

(1) Teichmann. — *Zeitsch. für med. N. F.*, t. III, p. 375 et t. VIII, p. 141.

(2) Cazeneuve. — *Recherches de chimie médicale sur l'hématine*, Paris, 1876.

(3) Le Canu. — *De l'hématosïne ou matière colorante du sang*, *Ann. de Ch. et de Phys.*, t. XLV, p. 5, 1830.

tout le fer du composé qui sert à la produire. Sa formule se rencontre fréquemment un peu différente. En effet, avant de s'arrêter à celle qui figure plus haut. Hoppe-Seyler avait admis $C^{96}H^{51}Az^{6}Fe^{3}O^{18}$. On voit que cette formule, comme tant d'autres du même genre, laisse quelque incertitude et n'est, en tout cas, fixée qu'à un multiple près.

Nous serons bref sur cette substance qui n'est pas elle-même cristallisée. Ses dérivés le sont toutefois : le chlorhydrate en particulier qui a servi en premier lieu à la préparer pure (Hoppe-Seyler).

On peut l'obtenir encore par l'un des deux procédés beaucoup plus rapides et commodes indiqués par M. Cazeneuve (1).

Elle résiste, sans se décomposer à la température de 180°.

Insoluble dans l'eau, l'éther, l'alcool, le chloroforme, elle se dissout en présence de ces liquides acidifiés ou alcalinisés. Elle se combine aux acides et aux bases.

L'hématine présente au spectroscope un système de bandes d'basorption caractéristiques.

Les solutions alcalines sont dichroïques, d'un vert olive en couches minces, rouges en couches épaisses.

Traitée en solution alcoolique par l'acide chlorhydrique et l'étain et elle donne naissance à l'hydrobilirubine $C^{64}H^{40}Az^{4}O^{14}$ en perdant son fer et la moitié de son azote, en même temps que de l'acide carbonique. D'autre part on arrive à l'hydrobilirubine au moyen de la bilibrubine traitée en solution alcaline par l'amalgame de sodium (2). La bili-

(1) Cazeneuve. — *Loc. cit.*
(2) Maly. — *Ann. der Chemie und Pharm.*, t. CLXI, p. 368, 1372.

rubine en diffère par de l'hydrogène et de l'eau en moins.

Cette réaction intéressante établit la transition entre la matière colorante du sang et celle de la bile dont l'origine se trouve ainsi élucidée. L'*urobiline* ou *hydrobilirubine* : $C^{64}H^{40}Az^4O^{14}$, se trouve dans l'intestin où elle se produit sous l'influence de l'action de l'hydrogène des gaz intestinaux sur la bilirubine et la biliverdine (Maly, *loc. cit.*). On admet son identité avec l'urobiline ou *urochrome* de l'urine. On la prépare au moyen de l'amalgame de sodium agissant sur la bilirubine ou sur la biliverdine (Maly, *loc. cit.*). Ou encore au moyen de l'hématine comme il a été dit ci-dessus.

C'est, comme on voit, le point de contact des matières colorantes du sang, de la bile, et de l'urine.

Bilirubine : $C^{32}H^{18}Az^2O^6$ (ou $C^{18}A^9AzO^4$?). — Cristaux rouges, solubles dans le chloroforme, la benzine, l'essence de térébenthine et les liqueurs alcalines s'oxyde pour donner la biliverdine $C^{32}H^{18}Az^2O^{08}$. On la rencontre dans les calculs biliaires du bœuf qui en contiennent environ 30 p. 100 (Maly). On a vu plus haut l'origine, la production et les relations de la bilirubine.

L'hœmatoïdine s'en rapproche beaucoup tant par son origine aux dépends de l'hématine ou que par sa composition centésimale.

En effet $C^{60}H^{34}Az^4O^{12}$ étant l'hœmatoïdine la bilirubine est $C^{64}H^{36}Az^4O^{12}$ c'est-à-dire un isologue très-voisin.

Biliverdine : $C^{32}H^{18}Az^2O^8$ ou bien $C^{64}H^{36}Az^4O^{16}$. — Les auteurs ne sont pas tous d'accord sur le point de savoir si la biliverdine cristallise ou non. Dans tous les cas elle est

(1) Maly. — *Ann. der Ch. und Ph.*, t. CLXXV, p. 76.

étroitement liée à la bilirubine dont elle dérive par oxydation.

Hœmatoïdine : $C^{30}H^{18}Az^2O^6$. — Presque chaque fois que du sang est épanché dans l'épaisseur des tissus, on peut observer au bout de quelques jours qu'il y a eu formation de cristaux, et parfois en aiguilles très-nettes. Ces cristaux ont été décrits successivement par Everard Home en 1830, Rokitansky 1842, Schérer 1843, Lebert 1845. Wirchow en 1857 leur a donné le nom d'hœmatoïdine.

Ce sont des prismes obliques à base rhombe, très-refringents, durs et cassants. Ils ont une couleur d'un rouge vif. Ce corps est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, les essences et l'acide acétique.

Il se dissout dans les alcalis étendus auxquels il communique une teinte jaune rougeâtre.

La connaissance de la plupart de ses propriétés est due à M. Robin (1) qui en a même effectué l'analyse de concert avec M. Riche. C'est un corps exempt de fer.

Les chiffres conduisent à la formule $C^{30}H^{18}Az^2O^6$.

M. Robin fait ressortir le voisinage de cette substance au point de vue centésimal avec l'hématosine (1) (hématine de la plupart des auteur, sauf le fer qui manque totalement dans l'hœmatoïdine. Ce caractère, non moins que la composition centésimale rapproche l'hœmatoïdine de certaines matières colorantes de la bile, biliverdine et surtout bilirubine, mais sans les confondre. Ce sont des isologues ainsi

(1) Ch. Robin. — *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. XLI, 1er octobre 1875.

(2) Robin. — *Leçons sur les humeurs*, p. 180, Paris, 1867.

que cela ressort aussi des recherches récentes de M. Kolm (1) qui a vérifié l'exactitude des faits publiés par ses devanciers.

Nous terminerons ce chapitre des dérivés de l'hémoglobine par ce qui se rapporte à l'indigotine ou indigo, rencontrée par Schunck dans l'urine (2) où elle prend naissance par le dédoublement de l'*indican* glucoside complexe qui n'a pas été amené à cristallisation.

L'histoire de l'indigotine ne peut guère se séparer au point de vue chimique ou physiologique de son dérivé l'indol. C'est pourquoi nous les placerons à côté l'un de l'autre, en faisant remarquer néanmoins que l'indol surtout pourrait se classer parmi les corps amidés.

Quant au rôle physiologique de l'indol, une expérience récente de Baeyer, rapporteé par Jaffé, tend à le faire considérer comme l'origine de l'indican dans l'urine (3) du moins pour une partie de ce produit.

On sait, en effet, que l'indol se rencontre dans le tube digestif où il se forme aux dépends de l'albumiue et de la matière colorante du sang. Or, Baeyer a vu qu'en faisant à un animal des injections d'indol on voit apparaître l'indican dans les urines. Au bout de vingt-quatre heures la réaction est achevée.

Indigo : $C^{16}H^{5}AzO^{2}$ ou *indigotine.* — S'obtient cristallisée par le procédé de M. Dumas ou par celui de Laurent, dans la distillation sèche de petites quantités d'indigo du commerce, matière tinctoriale de premier ordre, extraite industriellement de différents *indigofera* (légumineuses).

(1) Kolm. — *Bulletin de la Soc. chim.*, t. VIII, p. 60, 1877.
(2) Schunk. — *Jahresb*, p. 660, 1855 et 1858, p. 465.
(3) Baeyer. — Cité par Jaffé. *Thier-Chemie*, p. 148, 1872.

Il va sans dire que l'indigotine est une substance définie chimiquement et parfaitement identique qu'elle provienne du règne animal ou du règne végétal.

L'indigotine se présente sous forme de prismes à base rhombe, à reflets cuivrés. C'est un amide se rattachant à la série aromatique. Il a été le sujet de travaux nombreux.

Par oxydation il fournit l'isatine $C^{16}H^5AzO^4$.

Par hydrogénation l'indigo blanc $(C^{16}H^5AzO^2)^2H^2$.

En poussant à bout la réduction (zinc en poudre au rouge) on arrive à l'indol $C^{16}H^7Az$.

La synthèse de l'indigotine annoncée par Emmerling et Eugler (1) au moyen de de l'acétobenzone nitré en fournit seulement des traces.

Il faut rapprocher de ce produit la *cyanurine* et la *mélanourine* de Braconnot qui peuvent, dans des circonstances spéciales (2) donner des cristaux aiguillés d'un bleu foncé.

Les principaux travaux sur les matières colorantes et l'indigo de l'urine sont dus à Schunk (1855), Tudichum (1863) et Méhu (1871), etc.

Indol : $C^{16}H^7Az$. — Kuhne a fait connaître la présence de l'indol dans les produits de la digestion pancréatique où il proviendrait de la décomposition de l'hémoglobine. On le trouve surtout dans les fèces. D'après Baumann, il n'est pas absolument démontré que l'indol de l'économie soit identique avec celui qu'on dérive de l'indigo ordinaire.

Ce corps parfaitement cristallisé offre l'apparence de l'acide benzoïque. Il fond à $+ 52°$; il est volatil mais ne

(1) *Bulletin de la Soc. chim.*, t. XX, p. 126, 1871.
(2) Ch. Robin. — *Traité des humeurs*, p. 696.

peut guère se distiller que dans la vapeur d'eau. C'est une base faible. Son odeur est désagréable.

On le prépare au moyen du bleu d'indigo, ou indigotine chauffée avec de la poudre de zinc, ainsi qu'on l'a dit plus haut.

Ou encore au moyen de l'acide nitrocinnamique.

Son histoire chimique est due surtout à Baeyer, seul ou avec la collaboration tantôt de Knop, tantôt de Emmerling (1), tantôt enfin de Caro, avec lequel il vient tout récemment de publier le mode le plus avantageux de préparation de l'indol, au moyen des vapeurs d'éthyanilline dirigées à travers un tube chauffé au rouge (2). L'éthylaniline par perte d'hydrogène H^4 donne naissance à l'indol.

L'indol $C^{16}H^7Az$, l'oxindol $C^{16}H^7AzO^2$ et le dioxindol $C^{16}H^7AzO^4$ s'obtiennent dans la même réaction par l'amalgame de sodium et l'*isatine* $C^{16}H^5AzO^4$.

L'indigotine $C^{16}H^5AzO^2$ peut être envisagée comme anhydride du dioxindol.

(1) *Ann. der Ch. und. Ph.*, t. CXL, p. 1. *Deutsch Chem. Gesell*, p. 679, 1869.

(2) Baeyer et Caro. — *Deutsch chem. ges.*, t. X, p. 692.

CHAPITRE II.

Sans faire ici l'histoire des *Vitellines* dont la nature cristalline n'est rien moins qu'établie, nous dirons cependant qu'on en connaît plusieurs. D'abord celle de MM. Dumas et Cahours dans laquelle on ne rencontre qu'une faible proportion de phosphore (1). Hoppe-Seyler en a décrit une autre qui se rapproche beaucoup de l'hémoglobine par son mode de dédoublement. Cette substance, en effet, donne très-facilement naissance à deux produits dont l'un (vitelline des anciens auteurs) est une substance albuminoïde, l'autre est constitué par un mélange de lécithine et de cérébine. Quand on reprend ce dernier produit par l'alcool et qu'on refroidit la solution, la lécithine cristallise en lames ou en aiguilles soyeuses.

Il n'est pas besoin d'insister sur les analogies de ce dédoublement avec celui de l'hémoglobine. La substance cristallisée, dans le cas actuel, est l'un des termes du groupe des lécithines qui fait le sujet du présent chapitre.

Les lécithines représentent plus particulièrement un produit de désassimilation de la matière nerveuse.

Fourcroy, Jourdan et John, à la fin du XVIIIe siècle, mais

(1) 1 p. 100 environ d'après les recherches de Gobley.

surtout Vauquelin en 1812 (1) firent l'analyse de la pulpe cérébrale. Ce dernier sépara une *stéarine cérébrale* (que Chevreul montra, en 1823, n'être autre chose que la *cholestérine*), puis une *matière grasse blanche* qui n'est autre que le *protagon* actuel ou de la lécithine impure.

La *matière grasse blanche* de Vauquelin fut ensuite examinée par Couerbe qui l'analysa sous le nom de *cérébrote* et étudia un certain nombre de dérivés (1841).

Frémy vint ensuite (2) qui signala deux acides appelés par lui : l'un acide *cérébrique*, l'autre acide *oléophosphorique*. C'est alors que Gobley, à la suite de ses recherches sur la composition de l'œuf, annonça que la matière cérébrale contenait une substance « *se dédoublant, sous l'in-* « *fluence de l'alcool potassé, en acide oléique, marga-* « *rique, phospoglycérique et ammoniaque.* »

Ceci en 1845 (3). A cette époque on ne connaissait pas encore les ammoniaques composées de M. Wurtz qui datent de 1848. Gobley avait donc reconnu de la vérité à peu près tout ce qu'on en pouvait connaître alors.

Plus tard, il est vrai, Gobley est revenu sur ses premières publications. Les différences qui ont été relevées n'empêchent pas qu'en somme il ait retiré du cerveau et reconnu la nature des *lécithines* (le mot est de lui), qu'il avait déjà rencontrées dans le jaune d'œuf, et retrouvées ensuite dans la matière cérébrale.

(1) *Ann. de Chimie*, 1812, t. LXXXI, p. 37.

(2) *Ann. de Ch. et de Phys.* (3), t. II, p. 463.

(3) Gobley. — *Journ. de Phar.*, [3], t. IX, p. 5, et t. XI, p. 405. Voy. aussi même recueil, t. XII, p. 5, t. XVII, p. 411 et t. XVIII, p. 107. Voir aussi les t. XXI, XXX et XXXIII.

La *cérébrine* est un corps neutre qui paraît identique avec l'acide cérébrique de Frémy. Von-Bibra et Müller ont confirmé les observations précédentes. Ce dernier cependant paraît avoir obtenu la cérébrine à l'état de pureté, c'est-à-dire exempte de phosphore.

En 1865 Liebreich (1), sans tenir compte des recherches antérieures aux siennes, reprit la question en entier, refit le travail de Couerbe et celui de Vauquelin, changea les dénominations adoptées et substitua notamment le terme de *protagon* à celui de cérébrote. Le trait le plus remarquable de ce travail c'est qu'on y voit signalé pour la première fois un alcaloïde qu'il appela la *neurine*. Déjà Strecker avait découvert dans la bile la *choline*. Dyblowsky, qui avait déjà repris et vérifié les travaux de Gobley, constata que la *neurine* et la *choline* sont une seule et même substance.

Enfin Strecker et Diakonow (2) montrèrent que l'œuf et le cerveau contiennent des lécithines diverses, mais ayant toutes une même constitution établie alors par Strecker (3).

On voit en résumé que la cérébrine de Gobley et l'acide cérébrique de Frémy, sont des termes synomymes, de même que la cérébrote de Vauquelin et Couerbe n'est autre chose que le protagon de Liebreich.

A propos de ce dernier corps auquel certains auteurs ont attribué la forme cristalline, nous ferons remarquer qu'il est bon de le rapprocher très-près de la vitelline de Hoppe-Seyler, de telle façon que la lécithine, combinée à certaines

(1) *Ann. der Ch. und Pharm.*, t. CXXXIV, p. 29. — *Bulletin Soc. chim.*, t. IX, p. 400.

(2) *Centralblatt*, p. 1 et 97, 1868.

(3) *Ann.der Ch. und Ph.*, t. CXXIII, p. 356.

matières albuminoïdes, et en même temps, comme dans le protagon, à certains glucosides (Baeyer), pourrait en certain cas présenter la forme cristalline (?) et se rapprocher alors de plus en plus de l'hémoglobine cristallisée (1).

Quoi qu'il en soit de ces opinions, pour lesquelles il est encore besoin de confirmations expérimentales, les lécithines constituent un ensemble mieux connu et très-homogène que nous allons maintenant étudier brièvement.

Lécithines : $C^{88}H^{90}AzPO^{18}$. — On rencontre les lécithines principalement dans la partie blanche du cerveau et de la moelle épinière; la gaine médullaire qui entoure le cylinder-axis en contient aussi beaucoup. On les trouve dans le jaune d'œuf (Gobley) le sang, la bile, les organes électriques de la raie, le gluten des graminées, le sperme, le pus, etc.

Hoppe-Seyler (2) la prépare à l'état cristallisé au moyen du jaune d'œuf et du caviar. On épuise les jaunes d'œufs par l'éther tant qu'il se colore en jaune, le résidu est lavé rapidement à l'eau, exprimé et épuisé par l'alcool à la température de 50° à peu près. On refroidit ensuite à — 15° ou — 20° pendant vingt-quatre heures.

On obtient ainsi des lamelles cristallines très-minces. Le procédé, comme on le voit, n'est pas sans analogie avec celui qui fournit l'oxyhémoglobine.

La lécithine ainsi préparée est soluble dans l'alcool chaud, dans le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone, moins soluble dans l'éther. L'eau la gonfle à la manière d'un empois, et, dans ces conditions elle ne tarde pas à s'altérer.

Les alcalis et les acides la décomposent en s'emparant de

(1) A. Gautier. — *Chimie physiologique*, t. II, p. 204.
(2) *Med. Chem. Untersuch Tübingen*, t. II, 1867.

la névrine qui y est contenue, ou la mettant en liberté.

Par la putréfaction la lécithine se sépare en acide phosphoglycérique et névrine, cette dernière donnant facilement la triméthylammine.

C'est Dyakonow qui a distingué d'abord entre elles les différentes lécithines (1) qu'il a préparées par un procédé analogue à celui de Koppe-Seyler, mentionné plus haut, et l'étude des dédoublements lui a montré que l'on peut avoir une lécithine dioléique, une lécithine distéarique et une lécithine dimargarique, la lécithine cérébrale serait distéarique. Ces corps, dont la composition est constante, ont été étudiés également par Strecker.

Toutes les lécithines précipitent le chlorure de cadmium. Strecker en a préparé des chloroplatinates (2). Les lécithines jouent à la fois le rôle de *corps gras* puisqu'on peut les saponifier avec production de glycérine, le rôle d'*acides* puisqu'elles forment des combinaisons cristallisées avec la potasse ; à l'état de chloroplatinates elles remplissent le rôle de *base*. Enfin on les a considérées aussi comme des *sels* (3) de la névrine combinée avec un acide phosphoglycérique dont la molécule contient suivant les cas, deux équivalents d'acides oléique, stéarique, margarique. Strecker a eu entre les mains une lécithine oléostéarique.

L'équation de formation est la suivante :

1° $C^6H^8O^6 + 2(C^{36}H^{36}O^4) + PH^3O^8 - 3H^2O^2 = C^{78}H^{77}PO^{16} =$

(1) Dyakonow. — *Loc. cit.*
(2) *Ann. der Ch. und Pharm.*, t. CXLVIII, p. 77.
(3) Nous verrons qu'il est préférable de les envisager comme des éthers ;

$C^6H^2(C^{36}H^{36}O^4)^2(PH^3O^8)$; 2° L'acide distéarinophosphoglycérique, avec la névrine $C^{78}H^{77}PO^{16}+C^{10}H^{15}AzO^4-H^2O^2=C^{88}H^{90}AzPO^{18}$, donne la lécithine avec élimination d'eau.

La première équation indique la formation de l'acide distéarinophosphoglycérique ; l'acide phosphorique incomplétement saturé conserve deux basicités, dont l'une se combine à la nevrine, avec séparation d'eau, pour donner l'*éther*, lequel n'est autre que la lécithine. C'est ce que représente la seconde équation.

Cet éther d'ailleurs conserve le caractère d'acide monobasique attendu que la nevrine sature seulement l'une des deux basicités disponibles. Comme d'autre part, ainsi que nous le verrons plus bas, la nevrine est elle-même un alcali-alcool, elle peut, tout en entrant dans le groupement lécithique y conserver ses réactions alcalines, et c'est là ce que l'expérience nous a appris déjà.

Telle est en résumé la constitution des lécithines.

Les lécithines sont décomposées par les alcalis comme la baryte en acide phosphoglycérique, acides gras et névrine.

Névrine : $C^{10}H^{15}AzO^4$. — Syn : *Choline, Sinkaline.*

La névrine a d'abord été rencontrée dans la bile du bœuf et du porc (par Strecker (1)). Liebreich (2) l'a ensuite rattachée au protagon en montrant qu'elle est l'un des produits de sa décomposition. Nous avons vu qu'elle est le résultat de la saponification de la lécithine au moyen des alcalis et dernièrement MM. Claus et Keesé, ont admis l'identité des chloroplatinates et des chloroaurates de névrine et de sinkaline.

(1) *Ann. der Ch. und Pharm.*, t. CXXIII, p. 353, 1862.
(2) *Tübenger Med. Chem. Unters*, t. II et III, 1867 et 1868.

D'après l'étude des produits de dédoublement de la névrine, Baeyer (1) a supposé que ce produit pourrait bien être l'hydrate d'hydroxéthylène-triméthylammonium. Cette supposition a bientôt reçu la confirmation la plus complète par la synthèse que M. Wurtz a faite de ce produit (2) dont l'importance physiologique n'a pas besoin d'être soulignée.

Voici comment M. Wurtz conseille d'opérer (3) cette synthèse si intéressante :

« On ajoute a du glycol chlorhydrique (4 parties) bien refroidi, de la triméthylammine (4) parties). On enferme le mélange dans un tube scellé et l'on chauffe à 100° pendant quelques heures. Après le refroidissement, le tout est pris en une masse de cristaux prismatiques parfaitement incolores et déliquescents. C'est du chlorhydrate de névrine. On obtient ce sel parfaitement pur en le dissolvant dans l'alcool absolu bouillant, et en laissant refroidir la solution très-concentrée. La solution aqueuse, traitée par l'oxyde d'argent humide, donne la névrine, qui demeure en dissolution dans la liqueur et reste, après l'évaporation, sous la forme d'un liquide sirupeux très-alcalin. »

Les combinaisons salines de la névrine cristallisent avec netteté. On peut extraire la névrine de la bile par le procédé de M. Dyblowski (5), ou encore du cerveau, mais nous n'insisterons pas sur ces détails pratiques, absolument dominés au point de vue théorique par la synthèse de ce produit animal qui permet de concevoir l'espoir légitime

(1) *Ann. der Ch. und Pharm.*, t. CXL, p. 306.
(2) *Comptes rendus, Acad. des Sc.*, t. LXV, p. 1015.
(3) Wurtz. — *Dict. de Chimie*, t. II, p. 585.
(4) Dyblowski. — *Journ. für prakt. Chem.*, t. C, p. 163.

d'effectuer bientôt la synthèse des lécithines elles-mêmes.

L'équation génératrice peut être formulée ainsi : $C^6H^9Az + C^4H^2(H^2O^2)(HCl) = C^{10}H^{14}ClAzO^2$ qui est le chlorhydrate, la base elle-même étant $C^{10}H^{15}AzO^4$ ou $\left.\begin{matrix} C^2H^4OH \\ (CH^3)^3 \end{matrix}\right\} Az.OH$ (Wurtz).

En même temps, la constitution de la névrine s'en déduit avec l'évidence la plus absolue; elle est du reste très-simple.

La triméthylammine est un alcali tertiaire, qui ne saurait admettre, pour passer à l'état d'ammonium, qu'une seule molécule d'alcool monoatomique.

Au lieu d'employer un alcool monoatomique, si l'on s'adresse à un glycol, on obtiendra un produit présentant les caractères d'un ammonium, lequel conservera de plus une alcoolicité vacante.

C'est précisément le cas de la névrine ainsi que le fait voir la synthèse effectuée par l'action de la triméthylamine sur le glycol monochlorhydrique.

Cet hydrate d'ammonium est bien identique à la choline et à la névrine retirées de l'organisme. Cela résulte notamment des mesures cristallographiques effectuées par M. Friedel sur des dérivés préparés à la fois au moyen de la névrine de synthèse ou du produit tiré du cerveau.

Baeyer a fait observer en outre que le protagon fournissait par la baryte, un composé différant par les éléments de l'eau de l'alcali obtenu par synthèse.

Mais M. Wurtz n'a pas tardé à démontrer que par simple hydratation on peut passer de l'un à l'autre.

La névrine donne avec facilité de la triméthylamine, sous les influences les plus diverses et même par simple ébullition en présence de l'eau.

Oxynévrine : $C^{10}H^{11}AzO^{4}$. — Syn. : *Bétaïne, Lycine.* — Liebreich (1) désigne ainsi le corps qu'il a obtenu comme produit d'oxydation de la *choline,* et par l'action de l'acide monochloracétique sur la triméthylamine.

L'étude cristallographique de cette substance, faite par Rammelsberg et Groth (2), a démontré l'identité de ce corps avec la bétaïne de Scheibler; cet auteur, comme on sait, l'a retirée des betteraves (*beta vulgaris*); on l'a aussi trouvée dans les feuilles du *lycium barbarum* et par suite elle porte également le nom de *lycine.*

On la considère ordinairement comme du tryméthyl-glycocolle ce qui la rapproche de la sarcosine.

Cette substance est en gros cristaux brillants déliquescents.

La potasse caustique dégage de la triméthylamine. Le chloroaurate est en prismes rhombiques d'un jaune d'or.

Au lieu de figurer ici comme dérivé de lanéorine, cette substance, on le voit, pourrait parfaitement être placée parmi les amides à côté du glycocolle.

(1) *Berech. der deutsch. Chem. Gesellsch.*, t. II, p. 12 et 167.

CHAPITRE III.

Le cadre de notre troisième chapitre, avons-nous dit dans notre *Avant-propos*, nous le tirons des récents travaux de M. Schutzenberger sur les matières albuminoïdes.

Qu'est-ce donc que les matières albuminoïdes (ou protéiques), et que sait-on aujourd'hui sur ce sujet capital? C'est ce qu'il nous faut exposer tout d'abord.

Il y a longtemps qu'on connaît exactement la composition centésimale des substances protéiques. Leurs propriétés voisines en ont fait, de même que des corps gras il y a quarante ans, un groupe d'une grande homogénéité.

Depuis bien des années aussi, et l'on sait que la science marche vite à l'époque actuelle, l'un des *desiderata* les plus importants, l'une des lacunes les plus urgentes à combler, était la nature et la constitution des principes protéiques, toutefois les tentations demeuraient vaines.

Dans le règne animal comme dans le règne végétal les phénomènes vitaux ne se développent et ne se poursuivent que là où se rencontre la matière protéique, qui apparaît dès lors comme l'accompagnement obligé, le substratum indispensable de toute fonction un peu importante.

L'étude de la nature de ces principes, de leurs transformations et de leurs constitution intéresse donc le physiologiste et le médecin autant peut être, à ce point de vue, que l'anatomie ou l'histologie.

Un grand nombre de recherches avaient été dirigées dans cette voie sans amener de solution définitive jusqu'à ce que celles, plus méthodiques de M. Schutzenberger, soient venues jeter un jour nouveau sur la question.

Nous avons été assez heureux pour recueillir les notes prises aux leçons faites pas lui au Collége de France sur ce sujet si important.

Ces notes, comme on le verra, complètent à plus d'un point de vue les mémoires déjà parus, même les plus récents (Schutzenberger, *Revue internationale des sciences*, mars 1878). C'est ainsi que la classe nouvelle des *glucoprotéines* auxquelles M. Schutzenberger vient seulement de donner un nom, établit la transition entre les colloïdes et les cristalloïdes, les déductions théoriques y trouvant également un appui nouveau.

Enfin, relativement aux leucéines, j'appellerai l'attention sur une expérience décisive, qui fixe la constitution de ce groupe de corps, expérience projetée, il est vrai, mais non réalisée au moment de la Leçon, et non publiée depuis par le professeur qui veut bien me permettre d'annoncer aujourd'hui que, sur ce point important, ses prévisions ont reçu pleine confirmation expérimentale.

Ce sont là, en somme, des résultats nouveaux, positifs, dont la valeur est indiscutable pour la chimie biologique des matières azotées, cristallisées ou non, de l'organisme.

Ils donneront, je l'espère, quelque intérêt à ce travail, assez ardu par lui-même.

Grâce à ces données nouvelles nous pouvons donc réunir et comparer, dans ce chapitre, les renseignements fournis par la physiologie à ceux que nous tirons de la chimie biologique et de la chimie pure, et aborder notre sujet au point de vue général et d'ensemble, au lieu de nous en tenir à la série linéaire, pour ne pas dire alphabétique, ainsi qu'on est réduit à le faire toutes les fois que la science comparée n'est pas venue indiquer les relations dominantes.

Dans les chapitres précédents nous avons vu les albuminoïdes cristalliser peut-être dans le protagon ou la vitelline, à coup sûr dans l'hémoglobine, sans que leur édifice moléculaire subisse de démembrement quelconque.

Le présent chapitre n'est autre chose que l'étude de ce démembrement et de ses produits, de ce qu'on peut appeler maintenant les dérivés par décomposition régulière de la substance protéique, en insistant particulièrement sur les composés cristallisés (et presque tous les ont ainsi que nous le verrons) et plus spécialement encore sur ceux qu'on a rencontrés et retirés de l'organisme.

Envisagés dans leur ensemble, ce sont des composés amidés. — L'albumine elle-même n'est pas autre chose qu'un amide complexe.

Si maintenant, en dehors des composés déjà énumérés, nous jetons un coup d'œil rapide sur les amides retirés de l'organisme animal, nous y trouvons des acides peu énergiques, comme le glycocolle ou la leucine, et leurs dérivés (acides glycocholique, hippurique, etc.). Puis la taurine, amide (?) sulfuré, les composés du groupe urique, allan-

toïne, etc. Signalons aussi la tyrosine, substance neutre, de même que l'urée, la créatine, la sarcine, la créatinine, l'indigo et l'indol, parmi les substances à réaction alcaline. Enfin les acides aspartique et glutamique découverts d'abord dans les végétaux et retrouvés ensuite dans l'organisme animal, ou tout au moins obtenus par des transformations très-simples. — Les phénomènes de la putréfaction nous offrent encore un grand nombre de ces principes. Enfin une expérience intéressante, due à MM. Béchamp et Schutzenberger, nous montre que la levûre de bière est susceptible, dans des conditions spéciales, de se liquéfier d'abord, pour donner naissance ultérieurement à plusieurs des principes cristallisables dont nous venons d'énumérer les termes les plus importants.

La classification en substances alcalines, acides et neutres nous offrirait, au point de vue chimique, quelque chose de net et précis, mais on aurait, de la sorte, l'inconvénient de laisser dans l'ombre les relations d'origine et de dédoublement qui unissent entre eux ces composés si intéressants pour la chimie biologique.

Nombre d'auteurs avaient émis, au sujet des relations, des principes azotés cristallisés avec les albuminoïdes, des vues théoriques et même des équations de constitutions hypothétiques.

Parmi ces prévisions il s'en est rencontré d'exactes. Mais c'est seulement aux travaux de M. Schutzenberger que la science doit d'être fixée à cet égard.

C'est avec le secours de la lumière faite par lui que nous pouvons maintenant entreprendre, à partir de la sub-

stance albuminoïde, une exposition rationnelle et coordonnée dans ce chapitre des corps amidés.

A vrai dire on rencontre dans le dédoublement des composés albuminoïdes des corps que la nature ne nous a pas encore présentés. — En principe cela n'a rien de surprenant, les conditions expérimentales ne sont pas les mêmes. — Toutefois il est juste d'ajouter que, pour beaucoup d'entre eux on est autorisé à penser que, l'attention une fois appelée sur ce sujet, une observation plus rigoureuse permettra d'en reconnaître un certain nombre qui avaient échappé jusqu'alors. — Témoin le glycocolle, l'un des plus importants, signalé dans les muscles du *pecten irradians.*

Commençons donc par l'étude chimique des sbstances albuminoïdes, et, pour déblayer le terrain du point de vue historique, disons d'abord que MM. Ritthausen et Kreusler (1) en faisant bouillir les principes albuminoïdes végétaux (gluten) avec de l'acide sulfurique étendu, sont parvenus à caractériser les acides aspartique et glutamique ainsi que la lencine et la tyrosine. Hlasiwetz et Habermann (1), en traitant par le brôme les matières animales ont signalé les mêmes résultats.

Enfin en 1874 M. A. Gautier (2) (dans un travail qui n'a pas été poursuivi par l'auteur) a commencé l'étude de l'action de la potasse fondante sur les matières albuminoïdes.

L'interprétation de cette expérience remarquable, comme

(1) Ritthausen. — *Bulletin de la Soc. chim.*, t. VII, p. 442; t. VIII p. 119; t. XIII, p. 185 et 436. — *Ritthausen* et *Kreusler*, t. XVI, p. 171.

(2) *Bull. de la Soc. chim.*, t. II, p. 470. 1873.

celle du reste des faits précédents a été donnée par les travaux dont nous allons parler maintenant.

A la même époque en effet commencent les publications de M. Schutzenberger sur ce sujet, publications précises, se succédant sans interruption et qui constituent à l'heure actuelle un ensemble d'une importance théorique capitale dont nous allons maintenant essayer de donner une idée. C'est à lui, et aux faits, si nombreux, qu'il a fait connaître que la science est redevable, non-seulement de l'explication et de la coordonnation des expériences dues à ses prédécesseurs, on lui doit encore d'avoir établi expérimentalement, et sur des bases solides, la constitution et le dédoublement, on peut dire, complet de l'albumine et de ses congénères.

C'est à lui que sont dus tous les faits rapportés désormais sans indication d'auteur.

Disons d'abord quelques mots de la méthode expérimentale.

Les premiers observateurs avaient cherché à démembrer la substance protéique soit par hydratation, soit par oxydation, guidés en cela par les travaux de M. Chevreul sur l'analyse des corps gras, travaux éclairés et complétés par les synthèses de M. Berthelot.

En principe cette méthode est excellente, son seul écueil ainsi que le fait remarquer M. Schützenberger, c'est de fournir avec les substances albuminoïdes des résultats plus compliqués que ceux que donnent les corps gras.

Mais au point de vue théorique les corps gras, éthers de la glycérine, se dédoublent par hydratation en leurs générateurs, de même que les albuminoïdes, amides de nature complexe, fi ent les éléments de l'eau pour donner nais-

sance à ces corps nombreux azotés et cristallisé qui font le sujet de ce chapitre.

Ce qui avait entravé les recherches antérieures à celles de M. Schutzenberger c'est que jusqu'à lui, à côté des principes cristallisables dont nous avons parlé, on arrivait toujours à des substances mal définies, sirupeuses, incristallisables dont la masse ne représentait pas moins des quatre cinquièmes du produit initial. M. Schutzenberger commence d'abord par faire choix d'un nouvel agent, l'hydrate de barite, choix des plus heureux puisque d'une part, la réaction peut facilement être poussée à son terme, et que de l'autre il est facile de se débarrasser après coup, à l'état de sulfate de baryte insoluble, de la totalité de ce produit, qui laisse ainsi le champ libre à l'examen des produits de la réaction.

Grâce à ce mode d'investigation, la molécule est donc attaquée dans son ensemble. Quant aux conditions de température et aux proportions à employer nous empruntons au récent mémoire de M. Schutzenberger (1) les détails qui suivent.

« L'action de la baryte hydratée, en solution concentrée,
« à des températures comprises entre 150 et 200°, main-
« tenus pendant vingt-quatre à quarante-huit heures et
« même plus, est susceptible de fournir un procédé d'inves-
« tigation régulier et sûr. L'expérience ne peut se faire
« qu'en vase clos, dans un appareil autoclave pouvant ré-
« sister à dix ou quinze atmosphères, ou plus. Mais elle a
« l'avantage de conduire à un dédoublement achevé et à

(1) Schutzenberger. — *Revue Intern. des Sciences*, p. 259 et 260. Février 1878.

« une réaction nette. La meilleure preuve que nous puis-
« sions en donner, c'est de constater que les résultats ne
« varient plus à partir d'un certain point, soit que l'on
« augmente la dose de l'agent actif (baryte), soit que l'on
« continue l'opération au délà de quarante-huit heures, en
« prolongeant la durée de chauffe du double ou du triple,
« soit que l'on maintienne la température au-dessus de 150
« vers 200°.

« On introduit 100 grammes de matière sèche dans un
« autoclave d'environ un litre de capacité intérieure, avec
« 500 grammes d'hydrate de baryte cristallisée à 10 équi-
« valents d'eau, et 300 à 400 grammes d'eau. La vase dont
« nous nous servons est un cylindre en acier fondu foré, à
« parois intérieures lisses et bien dressées et suffisamment
« épaisses pour résister à cinquante atmosphères. Il est
« hermétiquement fermé au moyen d'un obturateur en
« acier fortement appliqué par un étrier et une vis de pres-
« sion. Une lame de plomb annulaire qui pénètre, sous
« l'influence de la pression, dans des rainures circulaires
« creusées dans la section du cylindre permet une occlusion
« parfaite.

« Chauffé à 200° avec de l'eau pendant huit jours, il n'a
« donné lieu à aucune perte appréciable de liquide; le ni-
« veau de l'eau s'est trouvé exactement ce qu'il était au
« début.

« Dans ces conditions on n'a pas à craindre la perte de
« produits gazeux ou volatils formés aux dépens de la
« matière azotée.

« Le vase est chauffé au bain d'huile, d'une manière
« continue pendant quarante-huit heures a 150° environ,

« plutôt plus que moins. Après ce temps, et lorsqu'il est « revenu à la température ordinaire, on le débouche en des- « serrant la vis de l'étrier. On constate généralement l'ab- « sence de pression à l'intérieur.

« Dans certaines expériences, il sort un peu d'hydrogène « pur au moment où l'on ouvre. La production de ce gaz est « accidentelle, comme je m'en suis positivement assuré; « elle est due à la réaction de l'hydrate de baryte sur le fer « du vase avec formation d'un peu d'oxyde de fer et ne « s'observe que dans les expériences où la température « atteint 180 à 200°. Le faible volume d'hydrogène obtenu « (200 à 500 centimètres cubes) ne répond pas du reste à la « masse d'albumine employée. »

Telle est la méthode expérimentale. M. Schutzenberger l'a appliquée à un grand nombre de corps protéiques différents. Nous ne pouvons le suivre dans le détail. Ces déterminations offrent en somme de l'une à l'autre fort peu de différences, encore ne portent-elles pas sur la nature même des produits de dédoublement, mais seulement sur de légères variations dans les proportions.

Ce qui se passe avec l'albumine du blanc d'œuf nous donnera une idée suffisamment exacte des phénomènes.

Il est bien entendu qu'on opère tout d'abord la purification du blanc d'œuf par coagulation, lavage à l'eau et à l'éther de manière à obtenir, comme point de départ, un principe immédiat, unique. C'est, du reste, ce que prouve l'analyse qui fournit des résultats dont la constance ne laisse rien à désirer.

Ce principe soumis à l'action de la baryte dans les conditions énoncées plus haut fournit : 1° un liquide ambré dont

l'odeur, fortement ammoniacale, est mélangée aussi d'une odeur fécale très-prononcée; 2° un dépôt constitué par l'hydrate de baryte en excès mêlé d'une poudre grisâtre, insoluble et cristalline.

L'ébullition enlève l'ammoniaque et les produits volatils parmi lesquels il faut signaler des traces de pyrrol et probablement d'indol et du furfurol. Comme quantité, la proportion en est négligeable. Ce produit volatil a reçu le nom d'*albuminol*.

Quant à l'ammoniaque, son azote représente 4 p. 100 du poids de l'albumine soit le quart environ de l'azote total, (ceci dans les opérations où l'on chauffe entre 150 et 200°). A l'ébullition on ne parvient pas à dégager plus de 2 p. 100, c'est-à-dire un huitième de l'azote total, et alors le dépôt insoluble est constitué par du carbonate de baryte. D'où la conclusion; le groupement uréique est d'abord seul détruit et l'on obtient les termes du dédoublement de l'urée.

A une température supérieure, 180° par exemple l'oxamide et l'acétamide se trouvent également détruits et fournissent de l'oxalate, de l'acétate et des traces de formiate, la quantité de ces produits étant invariable pour une même température.

On sépare le liquide du dépôt, on lave ce dernier à l'eau chaude et l'on sépare ainsi un résidu insoluble de carbonate oxalate, sulfate de baryte, (ce dernier en très-petite quantité, il représente le soufre de l'albumine).

Le liquide clair est débarrassé par un courant d'acide carbonique de l'excédant de la baryte.

On filtre, et par des additions convenables d'acide sulfurique on précipite la totalité de la baryte entrée en combi-

naison avec les acides nombreux qui proviennent de la réaction. Le poids du sulfate de baryte ainsi précipité est toujours constsnt, c'est en quelque sorte un dosage acidimétrique des produits de la réaction.

Considérés en eux-mêmes, les acides qui ont pris naissance, sont fixes en presque totalité sauf une petite proportion (4 p. 100) d'acide acétique contenant des traces d'acide formique.

On a donc mis en liberté les acides amidés; on évapore à sec dans le vide, et le poids de ce résidu représente les 98 centièmes du poids de l'albumine mise en expérience. Sa composition centésimale est constante.

On voit que l'eau fixée sur la molécule remplace sensiblement l'ammoniaque et les acides volatils éliminés.

Des données expérimentales qui précèdent, l'auteur tire des conclusions dont l'importance n'échappera à personne et dont voici les bases numériques avec l'équation générale de la réaction, empruntées, comme les détails qui précèdent aux mémoires de M. Schutzenberger parus dans la *Revue internationale des sciences.*

Il suffit, bien entendu, de doubler les exposants du carbone et de l'oxygène pour transporter les formules dans la notation des équivalents.

— L'équation suivante résume les faits d'une manière très-satisfaisante et ne s'écarte certainement pas beaucoup de la vérité, toutes les données sur lesquelles elle repose ayant été vérifiées et contrôlées un grand nombre de fois.

$$\underset{\text{Albumine.}}{C^{240}H^{392}Az^{65}O^{75}S^{3}} + 57H^{2}O = \underset{\text{Résidu fixe.}}{C^{219}H^{431}Az^{48}O^{106}} +$$

$$\underset{\text{Ammoniaque.}}{16\,(AzH^{3})} + \underset{\text{Ac. oxalique.}}{3\,(C^{2}H^{2}O^{4})} + \underset{\text{Ac. carb.}}{3CO^{2}} + \underset{\text{Ac. acétique.}}{4C^{2}H^{4}O^{2}} + \underset{\text{Pyrrol.}}{C^{4}H^{5}Az.}$$

Le tableau suivant montre l'accord entre le calcul d'après l'équation et les déterminations expérimentales.

		Théorie.	Expériences.
Composition de l'albumine coagulée. . . .	Carbone.	52,57	52,75
	Hydrogène.	7,15	7,16
	Azote.	16,61	16,70 a 16,30
	Soufre.	1,75	1,8
	Oxygène.		

		Théorie.	Expérience.
Composition du résidu fixe.	Carbone.	48,42	48,40
	Hydrogène.	7,94	8,0
	Azote.	12,38	12,3
	Oxygène.		

	Théorie.	Expérience.
Poids du résidu fixe p. 100.	99	98,5
Azote sous forme d'ammoniaque p. 100. .	4,0	4,0
Acide acétique p. 100.	4,2	4,2
Oxalate de baryte p. 100.	12,4	12,2
Carbonate de baryte p. 100.	10,4	10,4
Pyrrol p. 100.	1,8	

Ces résultats montrent avec évidence qu'il y a hydratation.

On voit que le *résidu fixe* n'est autre chose que l'ensemble des composés acides amidés.

Quant à l'ammoniaque, il est facile de se rendre compte que chaque molécule d'acide bibasique correspond à deux molécules, et chaque molécule d'acide monobasique à une seule molécule d'alcali volatil.

Les acides carbonique, acétique et oxalique paraissent d'ailleurs appartenir à des groupements indépendants.

Fxamen du résidu fixe.

Reste à élucider la composition du résidu fixe seprésenté

par l'expression $C^{138}H^{131}Az^{18}O^{212}$, c'est un ensemble de produits amidés et presque tous cristallisables (sauf le terme $C^8H^7AzO^4$, appartenant aux bucéines, qui ne cristallise pas).

L'azote y est engagé dans un groupement beaucoup plus stable que dans l'urée, l'acétamide et l'oxamide. Ils peuvent, en effet, résister à la baryte à la température de 200° et même 260° (ainsi que l'expérience l'a vérifié).

Ce résidu fixe contient invariablement de la tyrosine, composé très-intéressant, signalé par tous les auteurs, et que ses propriétés physiques, notamment sa forme cristalline et ses solubilités, devaient naturellement permettre d'isoler facilement. Dans toutes les méthodes où la molécule se trouve attaquée incomplètement, on signale en effet la tyrosine; cependant elle ne représente en poids que 3,2 p. 100 du composé total pour l'albumine, 8-10 (fibroïne). Disons en même temps que l'une des raisons qui ont conduit M. Schutzberger, à donner à l'albumine une formule moléculaire aussi considerable que celle inscrite ci-dessus, c'est qu'il est nécessaire d'y admettre au minimum la présence d'une molécule de tyrosine.

La tyrosine étant $C^{18}H^{11}AzO^6$, retranchons-la du résidu fixe; il reste $C^{120}H^{120}Az^{17}O^{206}$. C'est dans l'examen de ce résidu que M. Schulzemberger a déployé toute sa sagacité.

Il est parveuu à établir que cette partie prépondérante de la molécule albumınoïde doit être rattachée, dans son entier, aux acides de la série grasse ou à leurs dérivés.

On peut, en effet, répartir la totalité des corps qui en

font partie, en un certain nombre de groupes voisins dont voici les types :

1° En première ligne, les leucines représentées expérimentalement par 15 à 20 p. 100.

La leucine, $C^{12}H^{13}AzO^{4}$ (ac : amido-caproïque) ; la butalanine, $C^{10}H^{11}AzO^{4}$ (ac : amido-valérique) ; $C^{8}H^{9}AzO^{4}$ (ac : amido-butyrique) ; et un peu d'alanine, $C^{6}H^{7}HzO^{4}$ (ac : amido-propionique).

On n'arrive pas jusqu'au glycocolle.

En somme, ces corps répondent à la formule générale, $C^{2n}H^{2n+1}AzO^{4}$, qui représente les leucines.

On rencontre aussi des corps pour lesquels les rapports de carbone à l'hydrogène, sont : $C^{2n}H^{3n-1}$ et même $C^{2n}H^{2n-3}$.

En outre, chaque corps, considéré séparément renfermant Az, l'oxygène peut être représenté par O,O^{6} ou O^{8}. C'est ce dont M. Schutzenberger rend parfaitement compte en faisant remarquer que le résidu fixe, après déduction de la tyrosine, correspond sensiblement à la formule $C^{2n}H^{2n}AzO^{4}$. L'oxygène étant seulement un peu fort.

Comme ce résidu contient une notable proportion de leucines, $C^{2n}H^{2n+1}AzO^{4}$, il est nécessaire qu'il s'y rencontre des termes moins riches en hydrogène.

L'analyse immédiate, en effet, signale :

2° Une petite quantité de corps de formule générale, $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{8}$ (acide glutamique, $C^{10}H^{9}AzO^{8}$; acide aspartique, $C^{8}H^{7}AzO^{8}$) ;

3° Un composé sirupeux, assez abondant, de formule $C^{10}H^{9}AzO^{6}$; c'est un acide dont le sel d'argent est cristallisable.

4° Un peu d'acide *glutimique,* $C^{10}H^{7}AzO^{8}$, cristallisable.

Ces trois derniers groupes rendent compte de l'excédant d'oxygène et aussi de la compensation de l'hydrogéne, en y joiquant les deux groupes qui suivent :

5° Un peu de *tyroleucine,* $C^{14}H^{11}AzO^{4}$, cristallisable en boules;

6° Enfin, une quantité relativement considérable de composés tels que :

$$C^{2n}H^{2n-1}AzO^{4}$$
$$C^{12}H^{11}AzO^{4}$$
$$C^{10}H^{9}AzO^{4}$$
$$C^{8}H^{7}AzO^{4}$$

Ce groupement $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{4}$, constitue une classe nouvelle de corps auxquels M. Schtzemberger a donné le nom de *leucéines* que l'on distingue entre elles, de même que les leucines par le nom de l'acide gras correspondant.

Les leucéines étant en définitive les aldéhydes des acides $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{6}$ et $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{8}$. qui représentent, par rapport aux leucéines, $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{4}$, ce que les acides oxalique et glyoxylique sont au glyoxal, $C^{4}H^{2}O^{8}$, $C^{4}H^{2}O^{6}$, $C^{4}H^{2}O^{4}$.

Quant à la tyroleucine, qui est peu abondante, elle a été isolée en opérant sur une grande quantité de substance (10 kilos d'albumine environ). On a pu ainsi en séparer environ 50 grammes, à côté d'une forte proportion de leucéine. La tyroleucine répond à la formule $C^{14}H^{11}AzO^{4}$ (1); elle ne paraît pas appartenir à la série aromatique.

(1) Schutzenberger. *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. LXXXIV, p. 124, 1877.

Ce composé intéressant se rattache à la collidine ou aux composés de la même série (alcalis de l'huile de Dippel, etc.) La distillation sèche fournit de notables quantités de butalanine, quoique moins que la leucéine.

Ces résultats avaient conduit M. Schutzenberger à se demander si les leucéines ne pourraient pas être envisagées comme des combinaisons de la tyroleucine avec les leucines.

Si l'on rapproche de ces faits la grande facilité avec laquelle les leucéines en particulier forment des combinaisons à équivalents égaux, il est évident qu'à cet égard il était permis d'hésiter. Cette question paraît tranchée par une expérience toute récente, et même inédite, qui est la suivante (Communication verbale de l'auteur) :

— Dans un creuset en argent, contenant de la potasse pure en fusion, on projette la matière désignée plus haut sous le nom de résidu fixe. Il y a un dégagement abondant d'hydrogène et en même temps les leucéines disparaissent pour faire place aux leucines moins riches en carbone. Il se forme du carbonate de potasse avec des traces de formiate.

Cette réaction se formule de la manière suivante :

$$\underbrace{C^{2n}H^{2n-1}AzO^4}_{\text{Leucéine.}} + KHO^2 + H^2O^2 =$$

$$H^4 + C^2K^2O^6 + \underbrace{C^{2n-2}H^{2n-1}AzO^4}_{\text{Leucine}}$$

Cette expérience importante, qui juge la question des leucéines et les rattache à la série acrylique, a été indiquée à l'état de projet par le professeur Schutzenberger, dans ses leçons au Collége de France. Depuis lors, il a vérifié expéri-

mentalement ses prévisions, et les choses se passent, en réalité, conformément à l'équation précédente.

Les *leucéines* sont caractérisées par leur composition centésimale, leur forme cristalline, leurs propriétés réductrices à l'égard du nitrate d'argent. La saveur en est généralement sucrée; elles sont solubles dans l'eau et dans l'alcool bouillant. Elles ont, d'autre part, les allures des acides amidés et se rapprochent beaucoup des leucines.

On peut arriver à séparer les combinaisons de leucéines à équivalents égaux, au moyen de l'emploi méthodique de l'eau ou de l'alcool.

Mentionnons, enfin, à côté de la leucine, une matière sirupeuse, à réaction acide, qui fournit des chiffres conduisant à $C^{18}H^{16}Az^{2}O^{8}$ ou $C^{16}H^{14}AzO^{8}$.

Ce composé sirupeux doit être regardé comme un aldéhyde-acide intermédiaire.

Nous sommes désormais en mesure de préciser la composition du résidu fixe, privé de tyrosine.

En négligeant les composés de masse très-faibles, il résulte, au point de vue quantitatif des expériences précédentes, que 18 molécules $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{6}$ (acides aldéhydes), 29 molécules $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{4}$ (leucéines), 47 molécules $C^{24}H^{24+1}AzO^{4}$ (leucines), correspondent à $(C^{420}H^{420}Az^{47}O^{206})$.

Remarquons que, par simple réduction, les acides aldéhydes fournissent les leucéines, en sorte que, pour la facilité du raisonnement, il paraît dès à présent permis de substituer 18 molécules de leucéine aux 18 molécules d'acide $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{6}$ en tout 47 molécules de leucéine. Ce qui conduit nettement à la formule $C^{2n}H^{2n}AzO^{4}$.

En somme, l'azote se répartit par moitié entre les leucéines et les leucines.

Chaque équivalent d'azote étant le pivot d'un corps amidé.

Gluco-protéines. — Revenons maintenant à l'expérience primordiale effectuée sur l'albumine au moyen de la baryte. Les faits relatés ci-dessus s'appliquent au résultat obtenu à la température de 180°. Si l'on opère à 100° seulement, on obtient un groupe nouveau répondant à la formule générale $C^{2n}H^{2n}Az^{2}O^{8}$.

Les termes isolés jusqu'à présent correspondent à *n* 12, 11, 10, 9, 8 et 7.

Ces corps cristallisent plus difficilement que les leucines au leucéines; toutefois, les termes en C^{24} et C^{22} cristallisent avec netteté, surtout dans l'alcool absolu.

Les corps en C^{18} et C^{16} ne donnent guère que des grumeaux blancs. Pour l'albumine, la valeur de *n* ne descend pas au-dessous de 14.

Ce groupement nouveau a reçu de M. Schutzenberger le nom de *gluco-protéines*.

Les gluco-protéines doivent leur nom à leur saveur sucrée, qui est très-manifeste. Cet ensemble de corps présente une importance considérable au point de vue théorique, notamment pour établir la série des transformations successives.

Les gluco-protéines, en effet, représentent le résultat de l'hydration première, qui succède à la destruction du groupement représenté par l'urée ou la cyanamide.

C'est un terme de transition qui conduit des *colloïdes* aux *cristalloïdes*.

Si maintenant, à partir des gluco-protéines, nous examinons le mode de formation des composés intermédiaires jusqu'à la production des leucines aux dépends des leucéines, ainsi que l'expérience ci-dessus rapportée nous l'a montré, nous voyons que par simple réduction on passe d'un groupe au suivant.

Donc hydratation d'abord, puis hydrogénation ou réduction; tel est, en définitive, le mécanisme très-simple qui préside à la production des diverses catégories de composés amidés dérivés de la matière protéique.

Chaque principe albuminoïde, considéré isolément, est constitué par un ensemble de groupements que l'action de la baryte détruit successivement et qu'on peut isoler à peu près dans l'ordre suivant : le groupement initial, dérivé de l'urée ou de la cyanamide, cède d'abord en donnant de l'ammoniaque et de l'acide carbonique.

Derrière le groupement uréique, on découvre la formation intermédiaire des gluco-protéines. Le groupe gluco-protéine se détruit à son tour pour faire place aux acides amidés ou à leurs aldéhydes. On voit de la sorte apparaître les acides aspartique, glutamique; puis viennent les leucéines, la tyroleucine et les corps relativement pauvres en hydrogène; enfin, les leucines accompagnés de la tyrosine. Cette dernière se relie au groupe benzoïque et forme le point de contact avec la série aromatique.

Quant à la taurine, ce corps cède son soufre à la baryte.

Les proportions relatives de ces différents groupements varient seulement, et encore, dans des limites restreintes,

suivant le composé albuminoïde dont il s'agit (Cours du Collége de France).

C'est ainsi que la gélatine fournit des résultats de même ordre.

Dans ce cas, toutefois, les termes inférieures prédominent, le carbone pouvant descendre jusqu'à C^4, ($C^4H^5AzO^4$, le glycocolle ou sucre de gélatine).

De cet ensemble de faits solidement reliés entre eux au point de vue théorique, il est facile de tirer l'ordrd dans lequel il convient d'examiner les composés adudés cristallisables rencontrés dans l'organisme.

Le premier aspect sous lequel apparaissent les albuminoïdes est celui d'urées ccmposées extrêmement compliquées. Ici se présente donc la question des *uréides* qui se rattache non-seulement à notre sujet en général, mais plus particulièrement à cet ensemble d'amides dérivés des albuminoïdes avec lesquels elle offre des rapports inextricables. Par les raisons exposées dans notre avant-propos, nous ne ferons pas l'histoire spéciale de ce groupe intéressant et varié, il suffit de montrer ici ses origines, ses points de contact avec les dérivés des albuminoïdes et les corps amidés en général. Nous ne nous occuperons donc pas de la subdivision en amides et uréides.

Et comme d'ailleurs l'urée se produit aussi aux dépens de nombre de corps naturels, beaucoup plus simples que les albuminoïdes, nous renverrons son histoire à la fin du chapitre actuel.

Elle nous servira de transition entre les corps organiques et les composés minéraux comme le carhonate d'ammo-

niaque par lequel on arrive au chlorhydrate d'ammoniaque terme extrême de simplification.

Nous commencerons donc par les composés amidés acides, nous passerons ensuite aux neutres, enfin à ceux qui offrent une réaction alcaline comme la créatinine, la xanthine et mènent aux uréides proprement dits.

En conséquence nous trouvons d'abord, puisque les glucoprotéines, peu connues jusqu'à ce jour, et d'ailleurs difficilement cristallisables, n'ont pas encore été retirés directement de l'organisme, nous trouvons pour représenter le groupe $C^{2n}H^{2n}AzO^{8}$, les acides aspartique et glutamique.

Les acides en O^{6} ne sont guère représentés que par la sérine de Cramer.

Les *leucéines* n'ont pas été signalées encore dans l'économie.

Enfin, les *leucines*, dont nous décrirons les termes principaux, en y joignant les corps qui en dérivent.

A côté des amides proprement dits, que nous venons d'indiquer, il convient de placer des corps dérivés des albuminoïdes, mais sulfurés comme la taurine, ou aromatiques comme la tyrosine.

Nous les étudierons, avec leurs dérivés, avant d'arriver à la créatine et à la créatinine, qu'il est difficile de séparer de la carnine, de la guanine, de la sarcine et de la xanthine, qui appartiennent au groupe urique où nous trouvons avec l'allantoine et l'alloxane, les acides urique, oxalurique et l'urée.

Tel est le canevas de ce chapitre principal tel qu'on peut le tirer directement de la connaissance de l'hydratation des

matières albuminoïdes. Pris en bloc, il comprend les principes azotes cristallisés les plus intéressants à connaître.

Il en laisse, à vrai dire, quelques-uns de côté, mais leur importance n'est pas à comparer avec celle de l'autre groupe. On les retrouvera au chapitre IV.

Le cadre de la question une fois tracé, nous n'avons pas besoin de dire que nous ne ferous pas successivement la monographie complète de chacun des composés qui figurent dans chaque catégorie. — Après avoir dit où on les trouve dans l'économie, nous indiquerons brièvement les caractères et les réactions principales de chaque corps en insistant sur celles qui établissent leur origine et leurs principales relations. Aller au-delà serait s'écarter du but que nous poursuivons.

Acides amidés. — $C^{2n}H^{2n-1}AzO^{8}$ — Bibasiques.

Acide glutamique. — $C^{10}H^{9}AzO^{8}$ ou $C^{10}H^{6}(AzH^{3})(O^{4})(O^{4})$. — A été trouvé dans le produit qui résulte de l'action de l'acide sulfurique sur les matières protéiques végétales (1). On l'a ensuite extrait des matières animales par l'acide chlorhydrique et le protochlorure d'étain (2).

On le sépare de l'acide aspartique par cristallisation fractionnée.

Octaèdres rhomboédriques, — fusibles à + 135° — 140°. Sa déviation est différente de celle de l'acide aspartique. En solution nitrique elle est de + 34°7. Par l'acide nitreux il fournit de l'acide *glutarique* désigné aussi sous le nom d'acide pyrotartrique normal.

(1) Ritthausen et Kreusler. — *Loc. cit.*
(2) Hlasiwetz et Habermann. — *Loc. cit.*

Acide aspartique. — $C^8H^7AzO^8$ ou $C^8H^4(AzH^3)(O^4)(O^4)$. — Mêmes origines que le précédent avec lequel on le trouve mélangé.

En solution nitrique sa déviation est de + 25°16.

Les solutions alcalines deviennent à gauche.

Petits cristaux rhomboédriques peu solubles dans l'eau.

L'acide nitreux le transforme en acide malique, dont il doit être regardé comme l'amide.

L'aspartate d'ammoniaque, moins les éléments de l'eau, donne naissance à un amide fort important, l'*asparagine* $C^8H^6Az^2O^6$, rencontrée dans un grand nombre de plantes et dont le rôle physiologique a été l'objet de travaux nombreux en particulier de la part de M. Boussingault (1).

On connaît aussi un acide aspartique inactif obtenu par synthèse au moyen du bimalate d'ammoniaque (Dessaigues). — Il cristallise dans le système clinorhombique.

Sérine. — $C^6H^7AzO^6$. — Cramer. — (2).

Représente les acides $C^{2n}H^{2n-1}AzO^6$ de M. Schutzenberger qui a d'ailleurs rencontrés le composé $C^8H^9AzO^6$ homologue du précédent dans le traitement de la gélatine par la baryte.

Ce corps qu'il ne faut pas confondre avec la sérine du sang, a été retiré de la matière gélatineuse qui accompagne la *fibroïne* de la soie.

L'acide nitreux la transforme en acide glycérique $C^6H^6O^8$.

En 1875 la fibroïne de la soie traitée par la baryte a fourni à MM. Schutzenberger et Bourgeois 10 p. 100 de tyrosine,

(1) Voir aussi Portes. — *Comptes Rendus*, t. LXXXIV, p. 1401.
(2) *Ann. der Chem. und Pharm.*, t. XCVIII, p. 15.

60 p. 100 de glycocolle et alanine (équivalents égaux). Enfin 20 p. 100 de leucéine $C^8H^7AzO^4$ et 10 p. 100 d'une leucine $C^8H^9AzO^4$. Il n'y avait sensiblement pas d'acides $C^{2n}H^{2n-1}AzO^8$.

Ces résultats sont remarquables au point de vue de la prédominance des termes inférieurs (2).

LEUCINES. — $C^{2n}H^{2n+1}AzO^4$ (Schutzenberger).

Ce groupe d'acides amidés comprend les différentes leucines qu'on distingue entre elles par le nom de l'acide dont elles dérivent (Schutzenberger). Le terme *leucine* devient aussi terme générique, et l'on a :

L'acide amido-caproïque $C^{12}H^{13}AzO^4$ (ancienne *leucine*).
— valérique $C^{10}H^{11}AzO^4$ (batalanine).
— butyrique $C^8H^9AzO^4$ —
— propionique $C^6H^7AzO^4$ (alanine).
— acétique $C^4H^5AzO^4$ (glycocolle).

Les leucines dérivent d'acides alcools (oxyacétique, oxy butyrique, etc.) dans lesquels la molécule d'eau alcoolique est remplacée par les éléments de l'ammoniaque. Ces composés sont, par conséquent, des acides-alcalis.

Ils sont monobasiques.

Acide amido-caproïque. — $C^{12}H^{13}AzO^4$. — Syn. : Leucine, Aposépédine (Fourcroy), Oxyde caséeux (Proust), etc.

C'est dans le fromage putréfié que la leucine a été découverte par Proust. Elle a été, depuis, l'objet d'un grand nombre de travaux. On la rencontre principalement dans le pancréas, le cerveau, les glandes salivaires, les reins, les glan-

(2) *Comptes Rendus*, t. LXXXI, p. 1191, 1875.

des lymphatiques, les glandes closes, comme la rate, le thymus, le corps thyroïde, etc.

A l'état pathologique, on l'a trouvée dans le foie et l'urine (affections hépatiques), dans la leucémie, le typhus, la variole, dans les déjections des cholériques, etc.

C'est le pancréas qui en contient la plus forte proportion (1); on la trouve aussi chez les animaux, et même c'est l'exception quand on ne la trouve pas (comme chez les *helminthes*). On a également signalé sa présence dans le règne végétal (certaines variété d'agaric, le suc de germes de vesces, etc.)

Elle est presque toujours accompagnée par la tyrosine et par d'autres substances dont il est difficile de la séparer absolument.

Pour l'avoir chimiquement pure, on conseille d'opérer par synthèse au moyen d'un mélange d'aldéhyde valérique, d'acide cyanhydrique et d'acide chlorhydrique.

Il se forme une couche huileuse de valéraldéhydate d'ammoniaque, on fait bouillir jusqu'à ce qu'elle ait complétement disparu. On évapore à siccité. On traite ensuite par de l'hydrate de plomb. Le plomb est séparé par l'hydrogène sulfuré; on reprend par l'alcool dans lequel la leucine cristallise (Limpricht).

On peut aussi se servir de l'acide caproïque normal monobromé et de l'ammoniaque (Hüfner), réaction qu'il faut rapprocher de la synthèse du glycocolle de M. Cahours.

Gossmann avait annoncé également qu'on pouvait prépa-

(1) Voir p. , *Action du sucre pancréatique sur les albuminoïdes* (Archaez).

rer la leucine par l'action des oxydes de plomb ou d'argent sur la thialdine. Cette réaction a été mise en doute par M. Hoffmann. En tout cas, il n'est pas encore absolument certain que la leucine de synthèse soit identique avec le produit naturel.

Propriétés. — La leucine cristallise en lamelles et en écailles nacrées. Au microscope, elle apparaît souvent en aiguilles très-réfringentes, — parfois aussi sous forme de masses ressemblant à des gouttelettes graisseuses (1).—Elle est plus dense que l'eau D = 1,298 (Engel et Willemin).

Elle se dissout dans 27 parties d'eau froide.

Elle est peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther; à + 170° elle se sublime sans décomposition, au delà elle donne du carbonate d'amylamine qui se résout en ses éléments $C^{12}H^{13}AzO^4 = C^{10}H^{13}Az + 2CO^2$.

L'acide nitreux la décompose en donnant de l'acide oxy caproïque ou leucique.

La leucine, comme tous les corps de ce groupe, se combine avec les bases et les acides pour fournir des sels dérivés les uns de sa fonction acide, les autres de sa fonction alcaline. Elle se combine en outre à différents sels.

Acide amido-valérique. — $C^{10}H^{11}AzO^4$ (Butalanine).

Trouvée par Gorup-Besanez dans la rate et le pancréas du bœuf (2).

Cristaux blancs, prismatiques, reconnaissables à l'œil nu. S'obtient par synthèse (ou un isomère) au moyen de l'acide valérique bromé et de l'ammoniaque.

(1) Robin et Verdeil. — *Atlas*, pl. XLII, *fig.* 1, pl. XLIII, *fig.* 1.
(2) *Ann. der Ch. und Pharm.* t. LXLVIII, p. 15.

Chauffé, ce composé donne de l'acide carbonique et de la butylamine.

Acide amido-propionique. — $C^8H^9AzO^4$ (Alanine).

N'a pas été rencontré encore avec certitude dans l'organisme animal.

Acide amido-acétique. — $C^4H^5AzO^4$. — Syn. Glycolamine, Gélatine, Glycine, Glycocolle.

A été récemment trouvé dans le tissu musculaire de la pectinite d'Amérique (*Pecten iradians*). Il existe en combinaison dans un grand nombre de composés retirés de l'économie, parmi lesquels on peut citer les acides glycocholique et hippurique.

Le glycocolle a été découvert par Braconnot (1) en 1820, qui l'a tiré de la gélatine. D'où le nom de *sucre de gélatine*. C'est encore aujourd'hui la source la plus abondante. On traite par l'acide sulfurique ou la potasse.

On peut aussi faire bouillir l'acide hippurique avec de l'acide chlorhydrique concentré (Dessaignes). $C^{18}H^9AzO^6 + H^2O^2 = C^{14}H^6O^4 + C^4H^5AzO^4$. On obtient en même temps de l'acide benzoïque. L'acide glycocholique en fournit aussi (Strecker).

Le même auteur a fait voir qu'à + 170° l'acide urique, sous l'influence de l'acide iodhydrique, donne une certaine quantité de glycocolle avec de l'ammoniaque et de l'acide carbonique.

(1) Braconnot. — *Ann. de Ch. et de Phys.*, t. XIII, p. 114.

Enfin, Bayer l'a dérivé de l'allantoïne par l'intermédiaire de l'acide violurique.

Le glycocolle peut aussi s'obtenir synthétiquement au moyen de l'ammoniaque et de l'acide monobromo-acétique (Perkin et Duppa), ou chloro-acétique (Cahours). $C^4H^3ClO^4 + {}^2AzH^3 = C^4H^5AzO^4 + AzH^4Cl$. — Heintz a fait voir que, si telle est bien la réaction principale, elle s'accompagne en même temps de la formation des acides di et triglycolamidique.

Quoi qu'il en soit, cette formation, jointe à l'action de l'acide azoteux, fait connaître la constitution du glycocolle.

On peut encore faire passer du cyanogène dans l'acide iodhydrique concentré.

Propriétés. — Le glycocolle cristallise en prismes rhomboïdaux obliques (Schabus). Sa saveur est sucrée.

Il fond vers 170°. Il est soluble dans quatre parties d'eau; la solution rougit le tournesol.

L'alcool ni l'éther ne le dissolvent sensiblement à froid.

Chauffé à 250° avec l'hydrate de baryte, il fournit de la méthylamine (Cahours) (1) en même temps que de l'ammoniaque.

Le glycocolle jouit de propriétés acides assez énergiques pour chasser l'acide acétique de l'acétate de plomb, et en partie l'acide carbonique du carbonate de chaux.

L'acide nitreux agissant sur le glycocolle produit de l'acide glycolique $C^4H^4O^6$ (ou oxyacétique).

(1) Kraut et Hartmann n'ont constaté dans ces conditions que l'ammoniaque seule.

Le glycocolle s'unit aux acides minéraux pour donner des composés instables.

Il s'unit aussi aux bases pour former des sels, et même à différents sels (clorures, nitrates, sulfures).

Les dérivés de cet ordre ont été étudiés surtout par Heintz.

Avec les alcools, le glycocolle fournit de nombreux dérivés, tels que la sarcosine (méthyglycolle), au moyen de laquelle on a effectué la synthèse de la créatine; la bétaïne ou oxynévrine (trimethylglycocolle). *Voy.* p.

Il n'est pas besoin d'en dire davantage pour établir l'importance de ce composé, qui joue en quelque sorte le rôle de point de convergence pour les acides biliaires, les dérivés des albuminoïdes et le groupe urique lui-même.

Enfin, ce corps s'unit à différents acides (benzoïque, cholique ou cholalique) à l'intérieur de l'organisme pour donner naissance à des composés intéressants tirés de l'économie animale, et dont nous allons maintenant dire quelques mots.

Acide glycocholique. — $C^{52}H^{43}AzO^{12}$. — (Strecker).

A été l'objet, de même que les acides biliaires en général de travaux nombreux, notamment ceux de Demarçay, Chevreul, Verdeil, Staedeler, Platner et Strecker.

Il se rencontre dans la bile à l'état de sel de soude plus particulièrement chez les herbivores (1).

Les sels solubles de cet acide ont une saveur sucrée et amère. Le glycocholate de soude se rencontre dans la *bile cristallisée* de Platner. — La forme cristalline a été représentée par Robin et Verdeil (2).

(1) Tiedman et Gmelin, 1827.

(2) V. Robin et Verdeil. — *Atlas*, p. XXXIX et XL.

L'acide glycocholique pur cristallise en aiguilles extrêmement fines.

Il est très-peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool.—La solution dévie à droite $[\alpha]_D = +29°$.

C'est un acide capable de déplacer l'acide carbonique. Les acides forts le décomposent à l'ébullition en glycocolle et acide cholalique $C^{48}H^{40}O^{10}$. Il se forme en même temps de l'acide choloïdique etde la dyslysine.

Acide hippurique. — $C^{18}H^{9}AzO^{6}$. — Benzoylglycocolle. — Se rencontre en abondance dans l'urine des herbivores. On l'a trouvé aussi dans l'urine de l'homme et des animaux carnivores où il apparaît à la suite d'injections d'acides benzoïque, cinnamique, quinique; le toluène et l'essence d'amandes amères agissent de même. On le rencontre alors dans les sécrétions — il a été signalé dans les écailles de l'ichthyose, etc.

Nous avons vu que l'acide hippurique se dédouble en glycocolle et acide benzoïque. (Voy. p. 64).

La réaction inverse s'effectue directement en chauffant, en tubes scellés, l'acide benzoïque avec le glycocolle, ou encore en traitant le glycocolle zincique par le chlorure de benzoyle. Les deux procédés sont dus à Dessaignes (1).

On le retire ordinairement de l'urine des grands mammifères, tels que le cheval ou le bœuf, la vache, etc.

Gros prismes rhomboédriques durs (2), insipides. Solubles

(1) Dessaigue. — *Compte rendus, Acad. des Sciences*, t. XXXVII, p. 251.

(2) Robin et Verdeil. — *Atlas*, pl. XX, XXI et XLIX. On consultera cet ouvrage avec fruit pour tout ce qui a trait à la configuration des cristaux tirés de l'organisme.

dans 600 parties d'eau froide, beaucoup plus solubles à l'ébullition.

Cet acide rougit fortement le tournesol. Il est peu soluble dans l'eau froide, insoluble dans l'éther. Il se dissout bien dans l'eau bouillante.

On doit à Bouis et Ure (1) d'avoir montré que l'acide benzoïque ingéré, se transforme en acide hippurique, et comme l'acide urique diminue sensiblement, on a conseillé ce traitement dans la gravelle urique.

Si l'on ingère de l'acide nitro-benzoïque on trouve de l'acide nitro-hippurique $C^{18}H^{8}Az^{2}O^{20}$ (2).

L'acide hippurique en présence de l'acide azoteux fournit de l'acide benzoglycolique $C^{18}H^{8}O^{8}$.

— Signalons à côté de cet acide ses sels alcalins trouvés dans l'économie à l'état cristallisé (3).

Hippurate de potasse. — Urine de cheval et de vache (Boussingault).

Hippurate de chaux. — Urine de cheval.

Hippurate d'ammoniaque (?)

Tyrosine, $C^{18}H^{11}AzO^{6}$. — L'acide hippurique, par l'intermédiaire de l'acide benzoïque, nous amène à la tyrosine. Cette substance a été découverte en 1846 par Liebig. On la rencontre généralement associée à la leucine, notamment dans la rate et le pancréas. On l'a également signalée dans un certain nombre de cas pathologiques : comme le ra-

(1) *Journ. de Ph. et de Ch.*, p. 646, 1841.
(2) Bertagnini. — Même recueil, t. XX, p. 71, 1851.
(3) Voyez *Atlas* de Robin et Verdeil.

mollissement du foie, dans la fièvre typhoïde, la variole, etc. Elle constitue l'un des produits constants de la putréfaction des matières protéiques. Elle existe associée à la leucine dans les productions épidémiques, dans le vieux fromage, etc. Sa préparation s'effectue conjointement avec celle de la leucine, dont elle constitue le produit accessoire. La proportion fournie par l'opération est très-variable, suivant le principe albuminoïde, voir en expérience.

La tyrosine cristallise en aiguilles soyeuses. La chaleur la décompose avec odeur de corne brûlée; elle est peu soluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool et l'éther soluble dans l'eau bouillante. On la reconnaît surtout au moyen de l'azotate mercurique (réactif de Millon), qui donne à l'ébullition un précipité rouge et une coloration rose (Hoffmann). On peut aussi, comme le conseille Piria, se servir d'acide sulfurique concentré qu'on fait agir sur le corps lui-même. On chauffe, on neutralise par le carbonate de chaux, on filtre et l'on ajoute du perchlorure de fer qui doit donner une couleur violette. La tyrosine est un composé aromatique. En présence de la potasse fondante, elle donne de l'acide paraoxybenzoïque. On en a obtenu des dérivés nitrés (Staedeler).

De même que les autres acides amidés, la tyrosine se combine aux acides et aux bases (Staedeler). La tyrosine a été rattachée successivement à l'acide salycilique, à l'acide paraoxybenzoïque, à l'acide phlorétique, à l'acide hydroparacoumarique, sans que l'on soit encore fixé définitivement sur sa constitution.

Taurine, $C^4H^7AzS^2O^6$. — La taurine est un principe qui

se forme d'ordinaire au dépens des acides biliaires. C'est ainsi qu'il a été rencontré dans les excréments. Toutefois, on l'a trouvée récemment dans le liquide musculaire et dans le poumon de divers animaux à sang froid.

On la retire principalement de la bile, mais on en fait aussi la synthèse. La composition centésimale de la taurine est celle de l'amide iséthionique, telle est la base de la synthèse de Strecker. Le même acide iséthionique a servi à Kolbe, pour préparer un isomère du produit de Strecker.

Dans ces derniers temps (1874) Seyberth a fait la comparaison des deux composés; il conclut que la véritable synthèse est celle de Kolbe, la taurine étant un acide amido éthylsulfurique.

La taurine se présente en gros prismes clinorhombiques; elle est soluble dans l'eau chaude, peu soluble à froid, soluble dans l'alcool. L'acide azoteux la transforme en acide iséthionique; sa saveur est piquante. Elle se combine difficilement avec les acides et avec les bases; ses dérivés métalliques ont été étudiés par Engel et par Lang. Elle est difficilement attaquable par les solutions alcalines.

Les dérivés cristallisés de la taurine, rencontrés dans l'organisme, sont les suivants :

Acide taurocholique, $C^{52}H^{45}Az,S^{2}O^{14}$. — Syn : acide choléique (Demarçay, 1838; Liebig, 1843; Strecker, 1848, etc.), existe dans la bile de presque tous les mammifères, sauf le porc.

Il diffère de l'alide cholique ou glycocholique, en ce que le glycocolle est remplacé par la taurine. L'acide taurocholique prédomine dans la bile humaine; il existe seul chez

le chien; il est mélangé à l'acide glycocholique chez le bœuf. Par lui-même, il ne cristallise pas, mais le taurocholate de soude est cristallisé. Ce sel est, dans la bile humaine, le principe le plus abondant après l'eau.

Le taurocholate de soude, comme les autres sels alcalins du même acide, cristallisent quand on les laisse au contact de l'éther (1). Les solutions de taurocholates ou d'acide taurocholique agissent sur la lumière polarisée. Dans l'alcool, le pouvoir rotatoire de l'acide est de + 25° environ.

Acide chénotaurocholique. — $C^{58}H^{49}AzS^{12}O^{12}$.

Découvert dans la bile d'oie par Marsson, étudiée par Heintz et Wislicenus. — Son sel de soude cristallise. Il se dédouble en taurine et acide chénocholalique.

Pneumate de soude, dérivé de l'acide pneumique, combinaison d'acide lactique avec la taurine, découvert par Verdeil dans le tissu du poumon (2).

Sa forme cristalline n'a pas été étudiée complétement. Il se décompose avec facilité en ses deux générateurs et contribue sans doute à produire la taurine signalée par différents auteurs dans les liquides de l'organisme et particulièrement dans le sang (3).

Acide taurocarbamique. — $C^6H^8Az^2S^2O^8$.

La taurine, ingérée dans l'économie, passe à l'état d'acide

(1) Gorup-Besànez. — *Analyse zoochimique*, p. 198, 1875.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, t. XXXIII, p. 604, 1851.

(3) Robin. — *Traité des humeurs*, p. 88 et 689. — Les recherches de Verdeil sur ce sujet ont été interrompues par sa mort.

taurocarbamique. On peut aussi obtenir ce produit par synthèse (1) au moyen du cyanate de potassium et de la taurine.

Il cristallise en tables très-hygroscopiques.

Ce produit nous ramène, comme on le voit, tout près du carbonate d'ammoniaque et des sels minéraux.

Avec les substances qui vont suivre, nous entamons le groupe des dérivés du cyanogène et de l'acide carbonique, groupe qui comprend naturellement les composés que l'on rattache à la cyanamide ainsi qu'à l'urée. On se rappelle qu'il se détruit en premier lieu, par la baryte, dans la méthode générale de M. Schutzenberger.

Créatine. — $C^8H^9Az^3O^4+H^2O^2$.

On trouve dans le tissu musculaire un principe très-important, la créatine, très-répandue dans l'économie, elle a été rencontrée dans le sang (2) ainsi que dans différents liquides animaux.

C'est Chevreul, en 1835, qui a découvert la créatine dans le bouillon de viande, ainsi que son nom l'indique. Elle a été étudiée surtout par Liebig (3), qui signale sa présence dans l'urine. Ce fait a depuis été contesté.

C'est un produit de désassimilation de la substance musculaire, de même que son dérivé la créatinine. Elles ne sont ni alimentaires ni assimilables.

La créatine est neutre aux papiers colorés. Elle cristallise en prismes clinorhombiques et retient alors une molécule

(1) Salkowski. — *Bull. de la Soc. ch.*, t. XX, p. 447, 1873.
(2) Verdeil et Marcet. — *Journ. de Ph. et de Ch.*, t. XX, 1851.
(3) *Ann. de Ch. et de Ph.*, (3) t. XXIII, p. 129.

d'eau de cristallisation (1). Elle est très-soluble dans l'eau bouillante, peu soluble à froid, insoluble dans l'alcool. Le mode le plus avantageux d'extraction de la créatine consiste à la préparer au moyen de l'extrait de viande. On l'obtient aussi par synthèse, en combinant directement la sarcosine avec la cyanamide (Strecker). Toutefois, il n'est pas absolument certain que les deux produits soient identiques. La créatine se combine avec les acides. Chauffée avec de l'eau de baryte, elle donne de l'urée, de la sarcosine et de la méthylhydantoïne.

La créatine est le type de toute une classe de composés naturels ou artificiels, dérivés à la fois de la cyanamide et du glycocolle.

Créatinine, $C^8H^7Az^3O^2$. — C'est un produit de deshydratation de la créatine qui perd les éléments de l'eau par simple évaporation de sa solution aqueuse, $C^8H^9Az^3O^4 = C^8H^7Az^3O^2 + H^2O^2$. Telle est, sans doute, la raison pour laquelle on a contesté la présence de la créatine dans l'urine. (Heintz).

L'alcalinité de la créatinine la distingue nettement; on la trouve, en général, à côté de la créatine, cette dernière existant en plus grande quantité dans les muscles; la créatinine, au contraire, domine dans les liquides animaux, l'urine en particulier, où elle se rencontre à l'état normal.

Découverte par Liebig (1847), signalée par Scherer dans le liquide aminotique, elle a été trouvée dans l'urine de cheval, de porc et de mouton (Robin et Verdeil).

C'est un corps non volatil, soluble dans huit parties d'eau

(1) V. Robin et Verdeil. — *Atlas*, Pl. XXII, XXIII, XXV et XXVI.

froide, très-soluble dans l'eau chaude, et même aussi dans l'alcool bouillant. Ces solubilités, à cet égard, la distinguent de la créatine.

La créatinine appartient au système clinorhombique; elle cristallise assez bien. Toutefois ses cristaux présentent souvent des faces courbes (1).

Elle forme avec les bases des sels bien définis et cristallisables, notamment le chlorhydrate qui sert principalement à la préparer à l'état de pureté (Maly) (2).

C'est une base énergique, capable de déplacer l'ammoniaque. La créatinine paraît être la méthylguanidine (Gautier) ou un isomère.

Carnine, $C^{14}H^{8}Az^{4}O^{6}$ (Weidel) (3). — Se trouve dans la chair musculaire et dans l'extrait de viande, à côté de la créatine; c'est, comme elle, un corps qui ne possède pas la réaction alcaline, et qui pourtant donne un chlorydrate bien cristallisé.

Substance blanche, cristalline, insoluble dans l'alcool et l'éther. Elle résiste à l'acide iodhydrique et à l'eau de baryte; mais à chaud, l'eau de brôme, ou l'acide nitrique la transforme en dérivés de la sarcine. Elle n'en diffère théoriquement que par les éléments de l'acide acétique.

La carnine, dont l'histoire chimique est loin d'être complète, paraît donc appartenir à ta même classe de corps que la sarcine, $C^{10}H^{4}Az^{4}O^{2}$; la xanthine, $C^{10}H^{4}Az^{4}O^{4}$, et l'acide urique, $C^{10}H^{4}Az^{4}O^{6}$.

(1) Robin et Verdeil. — *Atlas*, Pl. XXVI, XXVII, XXVIII et XXIX.
(2) *Ann. der Ch. und Ph.*, t. CLIX, p. 279.
(3) *Ann. der Ch. und Ph.*, t. CLVIII, p. 365.

Sarcine. — $C^{10}H^{4}Az^{4}O^{2}$. — Syn. : Hypoxanthine.

Nous admettons ici, avec la plupart des auteurs, l'identité de la sarcine et de l'hypoxanthine, bien que le fait ne soit pas absolument démontré (A. Gautier).

La sarcine a été découverte dans la rate, par Schérer, qui lui donna le nom d'hypoxanthine. La sarcine a surtout été étudiée par Strecker.

Elle est presque toujours accompagnée par la xanthine. Elle se rencontre dans la chair musculaire, notamment dans le cœur du cheval. On l'a aussi trouvée chez le bœuf, dans le foie de l'homme à l'état pathologique, dans l'urine, le sang, etc.

La sarcine se présente en aiguilles très-fines; peu soluble l'eau froide, et dans l'alcool elle forme, avec les alcalis, les acides ou les sels, des combinaisons cristallisées.

La sarcine se rattache, théoriquement, à la guanine.

Xanthine. — $C^{10}H^{4}Az^{4}O^{4}$. — Syn. : Acide ureux.

Découverte en 1819, dans les calculs vésicaux, par Marcet (1), la xanthine doit son nom à la coloration qu'elle éprouve au contact de l'acide nitrique. Elle se rencontre partout où nous avons signalé la sarcine et constitue en outre, en presque totalité, certaines espèces rares de calculs vésicaux. On l'a extraite du guano et trouvée en grande quantité dans l'urine après l'usage des bains sulfureux. Ces quelques faits physiologiques font pressentir la place de la xanthine, classée par les chimistes, entre la sarcine et l'acide urique. Elle se présente sous forme de petites écailles insolubles dans l'eau froide, difficilement solubles dans l'eau

(1) *Ann. de Phys. et de Ch.*, t. XIII, p. 14, 1820.

chaude. On l'a obtenue en traitant l'acide urique au moyen de l'amalgame de sodium (Strecker et Reinecke) ou encore au moyen de la guanine et de l'acide nitreux. L'eau décompose les combinaisons qu'elle forme avec les acides. Le chlorhydrate est cristallisé.

Acide urique, $C^{10}H^4Az^4O^6$. — Syn : acide lithique, ac : bézoardique.

Scheele décrit un acide *lithique* trouvé par lui dans certains calculs et dépôts urinaires. Bergman, après lui, vérifia ses observations. Fourcroy donna au produit son nom actuel d'acide urique, et, de concert avec Vauquelin, en constata la présence dans le guano, les excréments du serpent.

Depuis, on l'a rencontré dans l'urine de presque tous les animaux, dans les différents liquides de l'économie, à l'état d'urate sodique cristallisé, chez les goutteux, etc.

C'est Liebig et Wœhler (1), en 1836, qui firent, dans une série de recherches justement célèbres, l'étude et l'histoire chimique de l'acide urique et de ses dérivés.

Après eux, c'est surtout à Baeyer que l'on doit les plus importantes découvertes sur l'acide urique et les composés du même groupe (2).

La synthèse de l'acide urique n'a pas encore été faite. On le retire du guano ou des excréments de serpent qui sont formés presqu'entièrement d'urates alcalins. C'est un acide bibasique qui ne chasse toutefois que difficilement l'acide carbonique des carbonates.

L'acide urique peut cristalliser avec deux molécules d'eau

(1) *Ann. de Ch. et de Ph.*, t. LXVIII, p. 275, 1836.
(2) *Ann. der Ch. und Ph.*, t. CXVIII, CXIX, CXXVII, CXXX, etc.

d'hydratation, et ses cristaux ont, alors, une apparence dendritique. A l'état anhydre, il est en fines écailles ou en paillettes blanches et satinées. Retiré des liquides animaux (sang, urine), il offre des apparences variables (1), souvent des faces courbes; il rougit le tournesol. Il est très-peu soluble dans l'eau, même à chaud, insoluble sensiblement dans l'alcool et l'éther. Les solubilités varient avec la dilution de la liqueur (Magnier de la Source).

Distillé, il fournit de l'acide cyanhydrique, avec un sublimé d'urée, d'acide cyanurique et de cyanure d'ammonium. Le résidu contient de l'azote.

L'acide urique se dissout dans les acides forts; l'acide nitrique l'altère surtout à chaud, et si l'on évapore la dissolution, il reste une masse que le carbonate d'ammoniaque colore en pourpre (purpurate acide d'ammonium ou murexide) (2), et la potasse en violet foncé (Liebig et Wœhler).

L'acide iodhydrique concentre l'hydrate à 170° (Strecker), et l'on obtient le glycocolle, avec de l'iodure d'ammonium et de l'acide carbonique.

L'oxydation de l'acide urique fonrnit des produits nombreux et importants à tous les points de vue. Effectuée avec ménagement, elle donne l'urée et l'alloxane : $C^{10}H^{4}Az^{4}O^{6} + O + H^{2}O^{2} = C^{8}H^{2}Az^{2}O^{8} + C^{2}H^{4}Az^{2}O^{2}$.

Le brome à la températuɹe ordinaire donne cette réaction (Hardy), si la liqueur ne s'échauffe pas.

Si l'oxydation est plus profonde, on obtient, en outre, de

(1) Robin et Verdeil. — *Atlas*, Pl. XI à XVI. Voyez aussi t. II, p. 408 et suiv.

(2) Hardy n'admet pas que ce soit la vraie murexide, il regarde le produit comme un isoalloxanate d'ammoniaque.

l'acide parabanique, de l'acide oxalique, etc., avec perte d'acide carbonique.

En résumé, dans l'oxydation ménagée on a de l'urée et les uréides dérivés des acides à fonction mixte en C^6; quand l'oxydation est plus profonde, on obtient les dérivés d'acides en C^4. De là, les deux séries de composés *alloxaniques* et *parabaniques*, dont les termes correspondants diffèrent simplement par les éléments de l'oxyde de carbone, et comprennent des uréides, diuréides, acides uramiques, etc. (Baeyer).

Nous n'insistons pas.

Notons seulement l'oxydation en liqueur alcaline, qui donne naissance à l'allantoïne; c'est ainsi que le permanganate donne : $C^{10}H^4Az^4O^6 + O + H^2O = CO^2 + C^8H^6Az^4O^6$ (Claus et Emde).

Par réduction (hvdrogène naissant), nous avons vu l'acide urique perdre son oxygène et passer à l'état de xanthine et d'hypoxanthine, dont les relations avec la guanine sont bien connues.

De l'ensemble de l'histoire des composés du groupe urique, il est facile de conclure qu'ils donnent tous de l'urée par leur décomposition, et dès lors on peut les classer dans les urées composées ou uréides, puisque dans l'espèce ils contiennent en même temps des acides (Baeyer).

Toutefois, un certain nombre de chimistes hésitent à admettre dans la molécule de ces corps, l'existence de l'urée elle-même. Il se pourrait, en effet, qu'il convient de les rattacher plutôt à la cyanamide, cette dernière, au moment de

sa mise en liberté, fournirait l'urée (ce qui a lieu comme on sait pour peu que la liqueur soit acide). Dans ce cas, ce ne serait plus des uréides, mais des dérivés de la cyanamide (Grimaux). C'est là un point que la science ne tranche pas encore définitivement, et qui tient sous sa dépendance le degré de probabilité plus ou moins grande des nombreuses formules de constitution proposées pour l'acide urique et les corps du même groupe.

A côté de l'acide urique, mentionnons les urates naturels :

Urate d'ammoniaque, $C^{10}H^{3}(AzH^{4})Az^{4}O^{6}$. — Le sel neutre n'est pas connu.

Aiguilles microscopiques peu solubles.

Urate de soude, $C^{10}H^{3}NaAz^{4}O^{6}$. — Très-soluble. Une combinaison de ce sel avec l'acide urique cristallise parfois dans les articulations des rhumatisants (Bence Jones) (1).

Urate de potasse. — Le sel acide est amorphe ; le sel neutre bien cristallisé.

Joignons enfin à l'acide urique les corps suivants :

Acide cynurénique, $C^{40}H^{14}Az^{2}O^{12} + 2H^{2}O^{2}$. — A été découvert par Liebig, dans l'urine du chien où il se trouve en petite quantité.

Aiguilles blanches, brillantes, peu solubles dans l'alcool chaud. Le sel de baryte est cristallisé.

Acide lithurique (?) — D'après Roster (2), on trouve chez les bœufs de Toscane, nourris au maïs, des calculs vé-

(1) *Chem. Centrabl.* p. 872, 1862.
(2) *Ann. der Chem. und Ph.*, t. CLXV, p. 104.

sicaux constitués exclusivement par du *lithurate de magnésie,* dont il a extrait l'acide lithurique cristallisé.

Allantoïne. — $C^8H^6Az^4O^6$. — Syn. : Ac. amniotique, amnique, allantoïque.

Découverte par Buniva et Vauquelin (1), sous le nom d'acide amniotique, elle existe plus particulièrement dans le liquide allantoïdien de la vache (urine du fœtus). On l'a également signalé dans l'urine des veaux à la mamelle (Wœhler), dans celle de l'homme qui a ingéré du tannin en quantité considérable (Schottin), dans celle des femmes enceintes (Gusserow et Herman), etc.

On la prépare au moyen de l'acide urique oxydé en solution alcaline par le permanganate de potasse.

L'allantoïne s'obtient aussi par synthèse en chauffant à 100° l'acide glioxylrique (1 partie) avec de l'urée (2 parties) (Grimaux) (2).

L'allantoïne cristallise en prismes clinorhombiques (Dauber), peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante. Chauffée avec de l'eau acidulée, elle s'hydrate en donnant de l'urée et de l'acide allanturique.

L'allantoïne est donc une diuréide glioxylique, elle est le point de départ de dérivés nombreux qui font partie de la série parabanique.

Sa synthèse permet d'espérer qu'on arrivera prochainement à celle de l'acide urique.

Oxalurate d'ammoniaque. — $C^6H^3(AzH^4)Az^2O^8$.

(1) *Ann. de Chimie,* t. XXXIII, p. 269, 1799.
(2) *Ann. de ch. et de phys.* (5), t. XI, p. 390, 1877.

Trouvé par Schunk (1), dans l'urine normale. Observation confirmée par Neubauer. La quantité en est très-faible.

L'acide oxalurique appartient à la série parabanique. Il contient seulement une molécule d'eau de plus que l'acide parabanique lui-même.

Urée. — $C^2H^4Az^2O^2$. — Syn. : Matière savonneuse de l'urine (Rouelle le cadet, 1771).

Nous connaissons maintenant les origines de l'urée. Elle se forme dans l'organisme en une foule d'endroits et à la suite de réactions qu'il est maintenant inutile d'énumérer. On comprend donc qu'elle ait été rencontrée dans presque tous les liquides animaux, dans le sang, mais surtout dans l'urine. La quantité d'urée excrétée par les voies urinaires est soumise, a l'état physiologique, aux influences de l'alimentation, de l'activité musculaire ou cérébrale, etc.

Terme moyen, la proportion ne s'écarte guère, pour un adulte, de 25 à 35 grammes par 24 heures. La pathologie tire, comme on sait, des indications aussi nombreuses que précieuses des dosages d'urée, qui peuvent indiquer de 5 à 135 grammes de ce produit, suivant les cas.

L'urée a été découverte par Rouelle le cadet, en 1771, étudiée par Vauquelin et Fourcroy, en 1799, auxquels elle doit son nom actuel. Elle a depuis été l'objet d'une multitude de travaux signés des plus grands noms de la science (Wœhler, Liebig, Dumas, Wurtz, etc.).

L'urée se prépare par synthèse ou par analyse. On peut l'extraire directement de l'urine en la transformant en azotate d'urée qu'on peut isoler facilement.

Par analyse, tous les uréides lui donnent naissance, mais

(1) Proced. — *Of the roy. Soc.*, t. XVI, p. 140.

c'est par synthèse, on peut le dire, qu'on la prépare à l'heure actuelle, même dans l'industrie.

C'est Wœhler, en 1828, qui a réalisé la synthèse de l'urée, expérience capitale à tous égards, surtout pour l'époque à laquelle elle a eu lieu. C'est le premier exemple de synthèse en chimie organique, et la première pierre, en quelque sorte, de cet édifice qui domine, à l'heure qu'il est, la science entière. Edifice colossal dû aux travaux de nombreux savants parmi lesquels il faut nommer, en premiére ligne, M. Berthelot. Voici comme Wœkler rapporte cette expérience mémorable (*Ann. de Ch. et de Phys.*, t. XXXVII, p. 330) :

« Par l'action du cyanogène sur l'ammoniaque liquide, « outre plusieurs autres produits, il se forme de l'acide oxa« lique et une substance blanche cristalline, que l'on ob« tient aussi toutes les fois que l'on cherche à combiner, « par exemple, l'acide cyanique avec l'ammoniaque par « double décomposition. Ayant reconnu que, par la purifi« cation de cette matière, elle paraissait changer de nature « et donner naissance à un nouvcau produit, mon attention « fut attirée de nouveau sur ce sujet, et j'obtins le résultat « inattendu que, par la combinaison de l'acide cyanique « avec l'ammoniaque, il se produit de l'urée : fait d'autant « plus remarquable qu'il offre un exemple de la formation « artificielle d'une matière organique, et même de nature « animale, au moyen de principes inorganiques.

« J'ai déjà annoncé précédemment que l'on obtient plus « facilement la substance blanche cristalline mentionnée « plus haut, en décomposant le cyanate d'argent par une « dissolution de sel ammoniaque ou le cyanate de plomb,

« par l'ammonique liquide. J'ai préparé, par le dernier « procédé, la quantité nécessaire à mes recherches. »

Comme il est facile de s'en rendre compte, Wœhler donne ici à la fois, le résultat théorique capital et les détails pratiques qu'ont utilisé ses successeurs. On sait en effet que l'industrie prépare l'urée par synthèse au moyen du cyanate de potasse (procédé Liebig) ou par le cyanate de plomb (Williams).

L'équation est la suivante : $CyHO^2 + AzH^3 = CyAmO^2 = C^2H^4Az^2O^2$.

Cette transformation de deux métamères par simple ébullition, et même à froid, mérite d'arrêter l'attention. L'urée paraît formée avec un dégagement de chaleur plus considérable et correspond par suite à un équilibre plus stable que le cyanate d'ammoniaque, conformément aux données générales de la thermo chimie. Toutefois, l'urée n'a pas entièrement perdu son caractère de composé cyanique, et l'on sait que la réaction inverse, c'est-à-dire la formation du cyanate d'argent s'effectue au moyen de l'urée et de l'azotate d'argent. Rappelons aussi que l'urée se forme en certaines circonstances aux dépens du carbonate d'ammonium, ce qui nous la montre dérivee de l'acide carbonique. Les expériences de Regnault et de Natanson relatives à l'action de l'ammoniaque sur l'oxychlorme de carbone, la décomposition de l'éther carbonique au moyen de l'ammoniaque (Natanson) celle de l'oxamide au moyen de l'oxyde de mercure (Wiliamson) sont autant de réactions synthétiques qui conduisent à envisager l'urée comme une amide carbonique, ainsi du reste que l'avait fait M. Dumas dès l'année 1830.

Les constantes physiques de l'urée sont bien connues. Ce produit cristallise en prismes quadratiques incolores, applatis et striés sur leurs faces. Leur densité est de 1,30. Leur point de fusion est situé à 132° (Lubavine).

C'est un corps neutre au tournesol, très-soluble dans l'eau, soluble même dans 5 parties d'alcool froid.

La chaleur la transforme en amméline, biuret, acide cyanurique (Liebig et Wœhler), etc.

Par hydratation, elle se dédouble en acide carbonique et ammoniaque, ce qui a lieu également sous l'influence d'un ferment soluble spécial (Musculus).

Le chlore, le brome, l'acide nitreux la décomposent avec formation d'acide carbonique et d'azote à volumes égaux.

L'urée se combine aux acides pour former des combinaisons où elle joue le rôle d'une base.

Nitrate, oxalate, phosphate d'urée, etc.

Elle forme aussi des combinaisons avec les bases minérales où elle joue le rôle d'acide.

Avec les alcools, elle donne naissance à la classe des urées composées (Wurtz, Hoffmann, Volhard).

Avec les acides organiques et les aldehydes, elle donne principalement naissance aux uréides, qui sont devenus si importants grâce aux travaux de Zinin, Gerhardt, Baeyer, Schiff, etc., et à la synthèse desquels M. Grinaux a apporté de nouvelles et intéressantes contributions (1), notamment pour la série parabanique.

Enfin, l'urée se combine avec les sels, et l'on peut extraire de l'urine ce qu'on a appelé le

(1) Grimaux. — *Loc. cit.*

Chlorosodate d'urée découvert par Fourcroy et Vauquelin. — Sa formule est, d'après Werther : $C^2H^4Az^2O^2$, $NaCl,H^2O^2$. — Cristaux légèrement déliquescents, appartenant au système clinorhombique.

CHAPITRE IV.

Dans ce quatrième et dernier chapitre, nous réunissons un certain nombre de composés qui n'ont pu trouver place dans le chapitre précédent.

On y trouvera des corps qui, bien connus par eux-mêmes, comme la naphtylamine, présentent néanmoins quelque incertitude quant à leur origine au sein de l'organisme.

Ceux qui, dérivés de la glycérine par exemple ou de l'acide lactique, ne peuvent guère se rattacher aux matières albuminoïdes.

Ceux dont la nature elle-même n'est pas suffisamment établie, comme la cystine.

Ceux qu'on n'a vus qu'une fois dans des circonstance mal définies ou anormales, et dont l'étude n'est pas achevée.

Ceux enfin qui résultent d'expérimentations physiologiques, etc.

Et nous terminons, pour mémoire, par l'énumération des principaux sels minéraux azotés et cristallisés rencontrés dans l'organisme.

Naphtylamine $C^{20}H^{19}Az$. — Syn. Naphtalidam.

Se rencontre parfois dans les escréments, où l'on trouve également l'indol, substance aromatique aussi, mais dont les propriétés alcalines sont moins prononcées.

C'est à côté de l'indol que se placerait donc la naphtylamine, si l'on admet que sa présence dans l'économie ne soit pas accidentelle.

Amide glycérique $C^{78}H^{77}AzO^4$. — Dobroslavine a décrit, dans la lymphe et le chyle, des matières grasses spéciales et en particulier celle dont nous parlons, qui cristallise avec netteté. L'auteur admet que ce composé est un amide distéarique de la glycérine (1).

Diamide lactylique $C^6H^8Az^2O^2$. — Baumstark (2) admet dans l'urine normale la présence de ce corps qu'il envisage comme une diamide dérivée de l'acide sarcolactique. Par l'acide nîtreux, en effet, on constate la production de l'acide sarcolactique.

Cristaux moins solubles que ceux de l'urée.

Acide urochloralique $C^{14}H^{12}Az^2O^{12}$. — Découvert par Musculus et de Mering (3) dans les urines de malades auxquels on avait fait prendre 4 à 5 grammes de chloral par jour. Le sel de potasse possède le pouvoir rotatoire.

— $C^{12}H^6Az^2O',2H^2O^2$. — Corps nouveau découvert par Jaffé dans l'urine d'un chien après injection de paranitrolnène (4). — Aiguilles incolores.

Acide méthylhydantoïque. — Retiré par Schultzen de l'urine des chiens soumis à un traitement de sarcosine (5).

Cystine. $C^6H^7AzS^2O^4$. — Syn. Oxyde cystique, Oxyde vésical, Néphrine.

(1) *Bull. Soc. chim.*, t. XIV, p. 180.
(2) Même recueil, t. XX, p. 471.
(3) *Bull. Soc. chim.*, juin 1875.
(4) *Deutsch. Ch. Gesellsc.*, t. VII, 1869.
(5) Même recueil, t. V, p. 378.

Découverte en 1810 par Wollaston dans un calcul de l'urèthre d'un enfant, sous le nom d'oxyde cystique, la cystine a reçu son nom de Berzélius qui reconnut que ce n'était pas un oxyde. C'est une substance rare. Elle existe dans certains calculs ou sédiments urinaires, où elle apparaît au microscope sous forme hexagonale (1). Les cristaux sont parfois allongés, insolubles dans l'eau et l'alcool. — Densité 1,7.

La cystine est neutre au tournesol.

Elle se dissout dans les acides énergiques et dans les alcalis concentrés.

Fondue avec de la potasse elle donne du sulfure de potassium. Chauffée elle se décompose avec dégagement d'acide cyanhydrique.

Cramer l'a considérée comme un amide à radical sulfuré dérivé de l'acide glycérique.

Toutefois on est pas bien fixé, même sur la formule de la cystine, que Dewar et Gamgée représentent par $C^6H^5AzS^2O^4$ (2).

Mélolonthine. $C^{10}H^{12}Az^2S^2O^6$ (?) — Retirée des hannetons par Schreiner (3).

Samandarine. $C^{68}H^{60}Az^2O^{10}$. — Extraite par Zalesky, des glandes sous-cutanées de la salamandre (4). (*salamandra maculata*). — Base cristallisée. — Représente le principe toxique de l'animal (?)

(1) Ch. Robin. — *Traité des humeurs*, p. 715. — Voyez aussi Robin et Verdeil. — *Atlas*, pl. XXIII et XXIV.

(2) *Journ. of An. und phys.*, p. 143, 1870.

(3) *Ann. der chem. und pharm.*, t. CLXI, p. 252.

(4) *Med. chem. Unters. tübingen*, 1866.

Protamine (?) $C^{18}H^{20}Az^{5}O^{4},H^{2}O^{2}$. — Trouvée par Miescher (1) dans les canaux déférents du saumon du Rhin. — Substance cristallisée, nettement alcaline. — Étudiée aussi par Piccard (2).

Pyocyanine et **pyoxanthose** retirées toutes deux du pus bleu par Fordos (3).

Leur étude n'a pas été assez approfondie pour qu'on puisse préciser leur nature.

Il en est de même de la **lutéïne** retirée du jaune d'œuf par Holm et Stœdeler (4) qui la désignent aussi sous le nom d'hématoïdine avec laquelle ils ont une tendance à l'identifier. Elle n'a pas été analysée.

L'acide **chlorrhodique** (?) de Baedecker retiré du pus à l'état cristallisé (5) et qui donne en brulant, l'odeur de la corne brulée, n'a pas été analysé non plus.

Inosate de potasse. — Liebig a décrit sous le nom d'acide *inosique* $C^{20}H^{14}Az^{4}O^{22}$ un corps qu'il a tiré de la chair du poulet où il se rencontre à côté de la création.

Cet acide ne cristallise pas, mais ses sels alcalins et notamment celui de potasse cristallise en aiguilles ou en lamelles.

Phosphate uricosodique. (Byasson). — L'auteur lui attribue l'acidité des urines d'où il l'a retiré à l'état cristallisé.

Ce sel qu'il a d'ailleurs préparé synthétiquement cristallise en prismes droits à base carrée (1).

(1) *Deutsch. chem. Gesell.*, t. VII, p. 376, 1874.
(2) Même recueil, p. 1714, 1874.
(3) Fordos. — *Comptes rendus, Iustitut*, t. LVI, p. 1128.
(4) *Journ. für prat. chem.*, t. CIV, p. 257, 1868.
(5) *Zeitsc. f. rat. med. N. F.*. t. VI.
(6) Byasson. — *Journal d'anat. et de phys.*, q. 383 et 396, 1872.

Enfin les sels minéraux, où dont l'acide n'a pu figurer antérieurement.

Phosphate ammoniaco magnésim.

Phosphate d'ammoniaque.

Sulfocyanure alcalin. — (De la salive ?)

Carbonate d'ammoniaque.

Chlorhydrate d'ammoniaque, etc.

PARIS. — IMPRIMERIE ARNOUS DE RIVIÈRE, RUE RACINE, 26.